

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 63

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES RELATIONS ENTRE

L'ACIDITÉ ET L'AMMONIAQUE URINAIRES

ET

L'ACÉTONURIE PHYSIOLOGIQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 27 Janvier 1912

PAR

LOUIS MORAND

Pharmacien de 1^{re} Classe

Interne lauréat des Hôpitaux de Lyon

Né à Pont-Saint-Esprit (Gard), le 24 Mars 1886

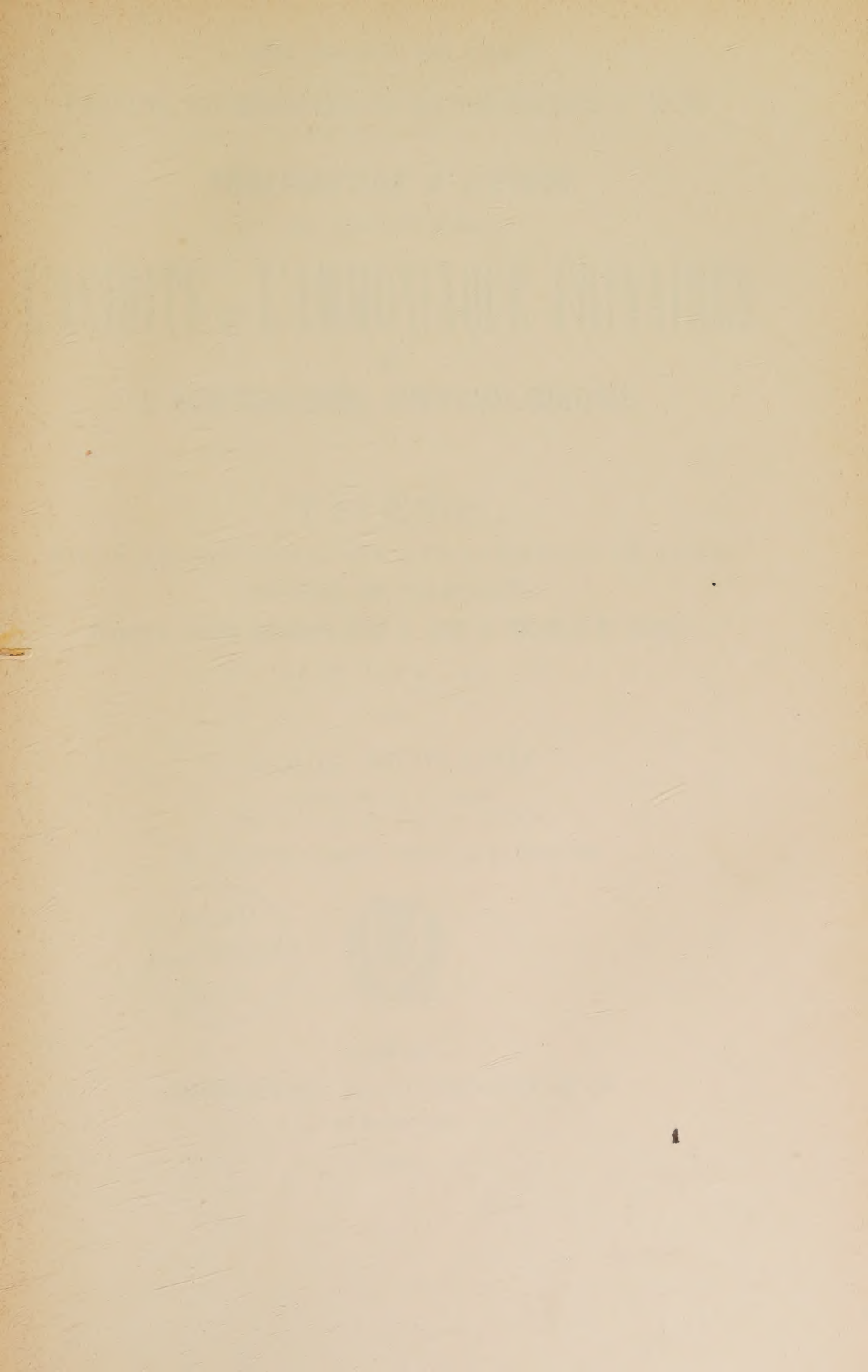


LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, rue Bellecordière, 14

1912





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546716_0002

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 63

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES RELATIONS ENTRE

L'ACIDITÉ ET L'AMMONIAQUE URINAIRES

ET

L'ACÉTONURIE PHYSIOLOGIQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 27 Janvier 1912

PAR

LOUIS MORAND

Pharmacien de 1^{re} Classe

Interne lauréat des Hôpitaux de Lyon

Né à Pont-Saint-Esprit (Gard), le 24 Mars 1886



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, rue Bellecordière, 14

—
1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LEPINE, PIERRET

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique.....	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Chysique médicale.....	LEPINE (J.).
Chimie médicale et pharmaceutique.....	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.....	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	BEAUVISAGE
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	RENAUT.
Anatomie pathologique.....	MORAT.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	X.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.....	COURMONT (P).
Pharmacologie.....	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.....	NOVÉ-JOSSERAND—	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU,	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD.	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.	—

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
REGAUD.	J. LEPIE.	NOGIER.	TAVERNIER.
COMMANDEUR.	LESIEUR.	LATARGET	CADE
GAYET.	Etienne MARTIN	BRETIN	MOURIQUAND
NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE	LERICHE	ARLOING (F)
PATEL.	VORON.	THEVENOT	GUILLEMARD

M. BA YLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président ; BARRAL, Assesseur ;
MM. F. ARLOING et GUILLEMARD, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE — A MA MÈRE

*Je dedie ce travail faible témoignage de
ma sincère affection et de ma vive recon-
naissance.*

A MON FRÈRE

ÉTUDIANT EN MÉDECINE

En témoignage de réelle affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
E. BARRAL

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE LYON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
F. MAIGNON

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR
A. MOREL

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE LYON

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer les résultats des recherches entreprises en vue de cette thèse, nous tenons à exprimer toute notre gratitude à ceux qui se sont intéressés à nous.

Notre maître M. le Professeur Morel nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous lui en exprimons tous nos remerciements. Nous l'assurons ici de toute notre reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé et les conseils précieux que nous avons reçu de lui. Nous tenons à lui dire aussi tout le fruit que nous avons retiré de la précision de son enseignement.

M. Barral, professeur agrégé a bien voulu nous attacher à son laboratoire durant nos études à la Faculté, il nous a constamment donné des témoignages de son bienveillant intérêt; sous sa direction nous avons acquis la pratique chimique, notre dette de reconnaissance envers lui est grande, nous le prions de croire à notre respectueux attachement.

*MM. les Professeurs agrégés F. Arloing et Guille-
lemard ont bien voulu accepter de faire partie de
notre jury, qu'ils recoivent l'assurance de notre vive
gratitude.*

*Nous devons une grande reconnaissance à M. F
Maignon, professeur de physiologie à l'Ecole Vété-
rinaire de Lyon; il nous a aidé de toute sa science
et de son dévouement. Par ses recherches anté-
rieures et la facilité qu'il nous a procuré pour faire
notre expérimentation, il nous a permis de faire
ce travail, qu'il soit assuré de nos plus sincères
remerciements.*

*Nous sommes heureux ici de pouvoir témoigner
notre vive gratitude à M. Porteret, pharmacien
chef de l'Hôtel-Dieu, nous le remercions du bien-
veillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné
et des conseils éclairés que nous avons reçu de lui.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à M.
Boulud, pharmacien chef de l'hôpital St-Pothin;
nous tenons à le remercier des marques de bien-
veillance et d'intérêts qu'il nous a constamment
donné.*

*Que tous nos maîtres de la Faculté veuillent bien
accepter l'hommage de notre respectueuse sympa-
thie.*

INTRODUCTION

M. Barral, professeur agrégé à la Faculté, qui fut, durant nos études, notre maître en chimie minérale et biologique, nous a suggéré l'idée de faire une thèse sur l'acidité urinaire, son dosage et ses rapports avec l'alimentation.

Au cours de nos recherches préliminaires, nous avons eu connaissance des travaux de M. F. Maignon, professeur de physiologie à l'Ecole vétérinaire de Lyon. Nous avons été le trouver. Avec bonté, il a bien voulu nous mettre au courant de ses travaux et nous prêter ses conseils. M. F. Maignon a démontré dans ses recherches que l'aggravation de l'acétonurie diabétique constatée lors de la substitution d'aliments gras aux aliments hydrocarbonés de la ration n'est due ni à la restriction des hydrates de carbone ni à l'ingestion des graisses, mais uniquement à l'acidose qui en résulte ; il a suffi, en effet, dans ce traitement, d'empêcher l'acidité urinaire de s'élever par l'administration de bicarbonate de soude

pour placer les malades à l'abri de l'acétonurie. En présence de pareils résultats, M. F. Maignon nous a proposé de rechercher si l'acétonurie physiologique observée chez les sujets sains n'était pas due à la même cause : l'acidose organique qui est augmentée dans les deux cas ; s'il en est ainsi, on doit empêcher l'acétonurie d'apparaître et même la faire disparaître, si elle existe déjà, par l'ingestion de bicarbonate de soude. C'est ce que nous nous sommes efforcés de démontrer dans ce travail.

Dans une première partie, nous traitons d'une façon générale l'acidité, l'ammoniaque et l'acétone urinaires. Après l'exposé de la formation de chaque corps, nous donnons la méthode de dosage qui nous a paru la plus exacte et la plus pratique et que nous avons utilisée au cours de nos observations.

Dans une deuxième partie, nous exposons les origines grasses et protéiques de l'acétone ; nous observons les relations de l'acétone avec l'acidité et l'ammoniaque urinaires. A ce sujet, nous constatons que le bicarbonate de soude administré rationnellement ramène à la normale l'hyperacidite urinaire, l'hyperammoniurie et l'acétone urinaire que nous avons vus s'élever parallèlement.

CHAPITRE PREMIER

Acidité urinaire

Normalement le mélange des émissions urinaires totales de 24 heures présente chez l'homme soumis à une alimentation mixte (animale et végétale), une réaction acide au tournesol.

On attribue cette acidité à plusieurs acides faibles et forts, libres et non complètement saturés qui sont introduits dans notre organisme par l'alimentation et l'élaboration alimentaire et tissulaire (acides urique, hyppurique lactique, carbonique, etc), des sels acides (phosphates monométalliques, urates acides, bicarbonates etc.

Production des acides minéraux. — Ces acides et sels acides minéraux et organiques sont dus à la désagrégation de nos tissus et de nos aliments.

D'après Bunge les quatre cinquièmes du soufre contenu dans les matières albuminoïdes s'éliminent

sous forme de sulfates ; une ration d'albumine de 100 grammes contient 1 gramme de soufre qui donne 2 gr. 50 d'acide sulfurique et nous éliminons par les reins 1,50 à 3 grammes par 24 heures (Lambling).

Le phosphore se rencontre dans les aliments en combinaison sous forme de nucléines, lécithines, etc. Ces corps se dédoublent dans l'organisme et mettent en liberté l'acide phosphorique qui est excrété dans l'urine sous forme de phosphates de soude, chaux et magnésie.

Le sel le plus abondant est le chlorure de sodium accompagné d'un peu de chlorure de potassium, la moyenne est de 12 à 13 grammes par 24 heures, mais sa production est surtout sous la dépendance de l'alimentation et du régime.

Schonbein a signalé la présence d'acides nitreux et nitrique dans les urines, ils proviennent surtout des eaux potables qui très souvent sont nitrées.

Berthelot dans son travail (sur les gaz de l'urine), a mis en évidence la présence d'acide carbonique libre. L'urine contient en outre des carbonates et bicarbonates.

L'acide silicique ne s'y rencontre qu'à l'état de traces et l'acide sulfhydrique que dans des cas très rares.

Production des acides organiques. — Les acides organiques proviennent également de la destruction dans l'organisme des aliments et des tissus.

Après l'urée, l'acide urique est la substance la

plus importante de l'urine qui en contient de 0 gr. 40 à 0,80 par litre (E. Barral). Il provient, d'après Horbaczewski et A. Gauthier, soit de la désintégration des nucléines et nucléoalbumines alimentaires et tissulaires, soit des corps puriques introduits en nature dans l'alimentation ; il s'élimine, soit sous forme d'acide libre ou combiné à l'état d'urates, acides de soude, potasse, chaux ou magnésie.

L'acide sulfurique provenant de la destruction des albumines s'unit aux phénols et à l'indol pour former les acides phénylsulfurique et cresylsulfuriques, indoxylsulfurique et l'indogène, mis en évidence par Bauman.

L'acide hyppurique se trouve en proportion appréciable dans les urines 0,50 à 1 gr. (L'Hugounenq) par 24 heures, il peut varier sous l'influence du régime et dans des cas pathologiques.

L'acide oxalique se trouve dans toutes les urines depuis des traces jusque 0,02 et 0,03 (Forbringer), il a pour origine des oxalates acides des végétaux alimentaires et l'oxydation incomplète des graisses, sucres et hydrocarbonés.

L'acide lactique droit ou sarcolactique est le seul que l'on voit dans les urines, il est le produit des contractions musculaires, on le rencontre à la suite d'exercices violents, de marches forcées, dans certains cas d'empoisonnements et chez les diabétiques. Chez ces derniers, on trouve parfois en quantité l'acide β oxybutyrique et l'acide diacétique dédoublables en acide carbonique et acétone. Les acides acétoniques

apparaissent également chez les sujets sains. pratiquant le jeûne total ou une alimentation exempte d'hydrates de carbone.

La présence des acides gras valérique et propionique est contestable et n'a pu être nettement décelée.

Bædeker a mis évidence l'alcaptan que Volkow et Bauman identifiaient avec l'acide homogentisinique.

Nous citerons les acides succiniques, oxaluriques, glucoroniques, sulfocyanhydriques, choliques, taurocholiques, etc., que l'on rencontre très rarement dans l'urine.

L'acide Benzoïque paraît exister en dehors de celui qui peut provenir de l'acide hyppurique mais ceci est peu certain (Yvon).

Les fonctions acides des pigments normaux de l'urine (urochrome, uroerythrine) ont été mises en évidence par Capranica ; ce sont des acides faibles qui, comme tels, contribuent à l'acidité urinaire. Les pigments et acides biliaires existent souvent dans les urines pathologiques. Les acides glychocholiques et taurocholiques sont souvent accompagnés de bilirubine et de ses dérivés la biliverdine et biliprasine, ces pigments agissent comme des acides faibles et s'unissent aux bases.

Bauman et Pouchet ont constaté la présence d'acides aminés comme la leucine, tyrosine, cystine, etc.

Bases de l'urine

Tous les acides contenus dans l'urine sont en partie saturés par des bases, celle ci comme eux

proviennent de l'alimentation et de nos tissus.

L'alimentation animale apporte la chaux, la magnésie des phosphates et carbonates alcalins des albuminates. Les végétaux nous fournissent la majeure partie des bases, la soude, la potasse, les citrates, les tartrates, les malates, qui sont oxydés dans l'organisme et finalement transformés en carbonates.

Egalement les bases organiques existent dans l'urine à coté de bases minérales. La guanine, la xanthine, la carnine, l'adenine, l'hypoxanthine contribuent à la saturation des acides.

Aux dépens des matières organiques et de l'urée se forment de l'ammoniaque qui sature en partie l'acidité urinaire; il existe une relation entre l'acidité urinaire et l'ammoniaque, celle-ci s'accroît parallèlement avec l'acidité. Labbé et Violle ont constaté que l'ingestion d'acides minéraux était toujours suivie d'accroissement de sels ammoniacaux aux dépens de l'urée.

Grâce à ce mécanisme compensateur, avec une alimentation mixte, animale et végétale, l'urine normale ne possède qu'une faible acidité totale variant en HCl de 1 g. 15 à 2 gr. par 24 heures.

L'acidité urinaire normale est surtout due aux acides minéraux. — L'acidité urinaire est due, en majeure partie, aux acides minéraux, et c'est surtout d'une manière indirecte que les acides organiques contribuent à cette acidité; en réagissant sur les phosphates alcalins contenus dans le sang, ils trans-

forment ceux-ci en phosphates monométalliques dont la réaction est acide au tournesol. Ceci a été vérifié par le procédé Repiton et celui de Freund et Lieblein, qui permettent de doser les phosphates monométalliques dans l'urine, le 60 pour $\frac{\circ}{\circ}$ de l'acide phosphorique urinaire passe à l'état de phosphates monométalliques et le reste, 40 pour $\frac{\circ}{\circ}$, sous forme de phosphates bimétalliques, il en résulte que l'acidité urinaire est surtout due aux phosphates monométalliques et accessoirement aux acides uriques, hippuriques, carboniques, etc., à des sels acides, urates acides et à d'autres acides organiques.

Dosage de l'acidité urinaire

Acidité apparente. — Ce dosage présente de sérieuses difficultés dues à des phosphates alcalins dont la neutralisation exige des quantités différentes d'alcalis, suivant les conditions de l'opération. Si, dans l'urine, on fait tomber progressivement une liqueur alcaline, les phosphates monométalliques se transformeront peu à peu en phosphates bimétalliques, le mélange de ces deux sels communiquent à l'urine une réaction amphotère qui ne permet pas de saisir exactement le moment de la neutralisation et qui variera avec les réactifs indicateurs. Cette neutralisation apparente est toute différente de la neutralisation absolue de toutes les valeurs acides de l'acide phosphorique ; suivant la nature de l'indicateur employé, tournesol, phtaleïne du phénol, hélianthine, elle peut être obtenue avec des quantités dif-

férentes d'alcalis : en présence d'hélianthine, le virage se produit avec une molécule d'alcalin— avec une et demie en présence du tournesol, avec deux en présence de la phtaléine du phénol. On s'explique ainsi pourquoi sur une même urine les résultats de l'acidité trouvée seront plus faibles en présence du tournesol comme indicateur qu'en présence de la phtaléine du phénol. D'autre part, si les résultats obtenus en présence du tournesol sont trop faibles, ceux trouvés avec la phtaléine du phénol peuvent être trop élevés ; la phtaléine s'unit avec l'ammoniaque contenue normalement dans l'urine pour former une diimidophtaléine incolore en solution alcaline, on obtient des couleurs indécises que l'on enregistre alors que la neutralisation est dépassée. La chaux, la magnésie, l'ammoniaque contenus normalement dans l'urine, en réagissant sur les phosphates peuvent encore fausser les résultats de l'acidité apparente (Cazeneuve).

M. Jegou en conclut ainsi de ces causes d'erreurs. « Nos expériences montrent qu'avec le papier tournesol dans les conditions les plus favorables, c'est-à-dire en supposant tout l'acide phosphorique à l'état de phosphate monoacide (ce qui réduit au minimum la réaction amphotère), le titrage donne lieu à une erreur moyenne de 30 à 40 pour 0/0 en moins ; l'erreur en plus est de 20 à 30 pour 0/0, si on se sert de phtaléine dans un liquide incolore. Les résultats obtenus dans le dosage de l'acidité apparente des urines n'étant pas sous la dépendance unique des acides, mais encore des quantités de

terres alcalines et d'ammoniaque, ne sont ni exacts ni comparables entre eux, même si l'on emploie une méthode unique ». Le but est d'éliminer ces causes d'erreurs sans changer le titre de l'acidité urinaire; c'est à ce résultat que se sont attachés les différents auteurs de méthode de dosage de l'acidité absolue.

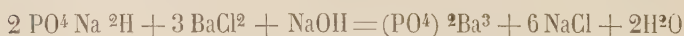
Acidité absolue. — Parmi les principales méthodes de dosage nous citerons celles de Joulie, Jegon et Maly-Denigès.

Celle de Joulie au sucrate de chaux présente des causes d'erreurs dues à la présence de la chaux. (Cazeneuve).

La méthode de Jegon au chlorure de magnésium d'ammonium et ammoniaque présente des difficultés sinon des causes d'erreurs dues à l'instabilité de la solution titrée d'ammoniaque.

La méthode de Maly Denigès successivement modifiée par Astruc Lepierre et E. Barral, nous a paru la plus exacte en même temps que la plus pratique.

Dans son manuel d'analyse chimique et biologique M. E. Barral donne la préférence à celle-ci : « L'acidité absolue ou réelle est donnée par la quantité d'hydrogène susceptible d'être remplacé par un métal dans les corps à fonctions acides. Le principe de la méthode Maly consiste à précipiter tous les phosphates alcalins à l'état de phosphates tricalciques ou mieux barytiques.



ainsi que tous les autres acides sous forme de sels barytiques en présence d'un excès de soude caustique déci-normale.

De cette manière tous les hydrogènes acides libres sont remplacés par une quantité équivalente d'un métal alcalino terreux. Après filtration on dose par différence la quantité de soude saturée ».

Technique. — Dans un ballon jaugé de 100 centimètres cubes, on verse successivement : 20 centimètres cubes d'urine, 20 centimètres cubes de soude déci-normale, 10 centimètres cubes de solution de chlorure de Baryum à 10 pour 100. On ajoute jusqu'au commencement du col, de l'eau distillée bouillie, on agite, ferme le ballon avec un bon bouchon de liège et chauffe au bain-marie bouillant pendant une demie-heure. Le ballon est ensuite refroidi vers 15° : on complète au trait avec de l'eau distillée bouillie, mélange et filtre rapidement, on prélève avec une pipette 50 centimètres cubes du liquide filtré correspondant à 10 centimètres cubes d'urines ; on les verse dans un vase à saturation, on ajoute 10 centimètres cubes de solution décinormale d'acide sulfurique, quelques gouttes de phtaléine, puis goutte à goutte la solution décinormale de soude contenue dans une burette jusqu'à coloration rose. Si l'on a employé 4 centimètres cubes de soude, l'acidité exprimé en acide chlorhydrique est donnée par :

$$(p + 100 + 0,00365)$$

« Il est préférable d'exprimer les résultats en

acide chlorhydrique, car il est monobasique et ne présente pas l'inconvénient de plusieurs degrés d'acidité; il offre enfin une certaine relation avec l'acide chlorhydrique du suc gastrique ».

CHAPITRE II

Ammoniaque urinaire

Les matières albuminoïdes ingérées subissent dans l'organisme une série de dédoublement. Ceux-ci les amènent à l'état de composés ammoniacaux, notamment de carbamate d'ammoniaque et peut-être de carbonate d'ammoniaque (expérience de la fistule d'Eck) que le foie transforme ensuite en urée. Mais toute l'ammoniaque préformée ne se transforme pas en urée, il existe un parallélisme entre l'ammoniaque et l'acidose de l'organisme qui est saturée en partie par cette base. L'ammoniaque urinaire varie avec l'acidité. Marcel Labbé a montré que si l'on fait ingérer de l'acide chlorhydrique à un chien, la teneur de l'ammoniaque dans l'urine est augmentée, cette augmentation est proportionnelle à l'ingestion et sensiblement dans le rapport moléculaire. L'ingestion d'acides minéraux ou le régime carné ou gras augmentant l'acidité augmentent la quantité d'ammo-

niaque urinaire. Par contre, l'ingestion d'alcalin fixe (bicarbonate de soude, par exemple) ou le régime végétal la diminuent. Quand par l'ingestion d'acides minéraux, on augmente l'ammoniaque, on constate une diminution correspondante de l'urée.

La neutralisation par l'ammoniaque constitue donc le mécanisme par lequel l'organisme lutte contre l'intoxication par les acides venus du dehors ou produits au cours de la désassimilation. Plus la quantité de ces acides est grande, plus forte est la quantité d'ammoniaque qu'ils fixent et qui se trouve ainsi soustraite à la formation de l'urée.

Dosage de l'Ammoniaque

Nous avons préféré, pour doser l'ammoniaque, le procédé Ronchèse ; il nous a paru plus rapide et plus pratique que le procédé par distillation. Dans ce dernier, on doit prendre beaucoup de soin pour éviter la perte d'ammoniaque par volatilisation.

Yvon l'expose ainsi dans son Manuel d'urines : « A 10 centimètres cubes d'urine, on ajoute 100 centimètres cubes d'eau privée d'acide carbonique par ébullition et refroidie. On ajoute quelques gouttes de phénophtaléine et de la soude décinormale jusqu'à teinte rose pâle. On verse ensuite 20 centimètres cubes d'une solution préalablement neutralisée de formol, obtenue en diluant de son volume d'eau la solution commerciale de ce corps. Le formol s'empare de l'ammoniaque des sels ammoniacaux (pour former avec elle l'hexaméthylène-tétramine) en met-

tant en liberté leur acide (Delepine), de sorte que la quantité de soude qu'il faudrait employer pour les saturer de nouveau serait exactement équivalente à la quantité d'ammoniaque avec laquelle ils se trouvaient en combinaison dans l'urine.

Après l'addition de formol, on verse donc à nouveau de la soude décinormale jusqu'à coloration rose pâle, soit n le nombre de centimètres cubes de soude décinormale employés pour cette deuxième neutralisation. L'urine ayant été primitivement neutralisée en présence de la phtaléine, il se trouve que ce nombre n est un peu trop faible, il faut le corriger en l'augmentant. La quantité de soude N/10 que l'on a versé dans une liqueur acide contenant des sels ammoniacaux, telle que l'urine, pour obtenir sa neutralisation apparente en présence de phtaléine, excède toujours la quantité théorique correspondant à la neutralisation exacte ; ceci parce que les sels ammoniacaux retardent le virage à la phtaléine ; Ronchise a observé * que l'excès de soude ainsi employé était sensiblement proportionnel à la teneur d'ammoniaque, soit un dixième de centimètre cube de soude N/10 pour une quantité d'ammoniaque correspondant à 3 centimètres cubes d'ammoniaque N/10 ; il faut donc corriger en l'augmentant de 0,01 par 3 centimètres cubes de soude N/10 employés (soit de 0,0033 pour 1 centimètre cube de soude et 0,0033 n pour n centimètres cubes). La quantité d'ammoniaque dans 10 centimètres cubes d'urine soumis au dosage, est alors la suivante :

$$x = (n + 0,0033) \times 0,00176 = n \times 0,00176$$

Ce qui fait :

$$n \times 0,176 \text{ d'ammoniaque par litre d'urine } \gg$$

Lorsque nous avons eu des urines alcalines, nous avons eu soin auparavant d'acidifier franchement l'urine pour décomposer les carbonates et bicarbonates, puis nous avons neutralisé.

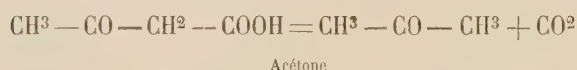
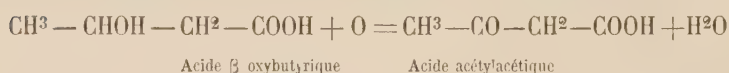
CHAPITRE III

Acétone et corps acétoniques

L'acidité et l'ammoniaque urinaires sont des produits normaux de l'urine, l'acétone à l'état normal existe en petites quantités, 0,01 à quelques milligrammes par 24 heures (Lambling), elle est susceptible d'augmenter dans certains cas pathologiques ou certaines conditions de régime. Elle est généralement accompagnée dans l'urine ; simultanément avec elle se trouvent l'acide Boxybutyrique et l'acide acétylacétique. L'acide Boxybutyrique n'est pas, à proprement parler, un corps acétonique, il n'en demeure pas moins caractéristique de l'acétonurie ; il est rare, en effet, qu'il ne soit pas éliminé dans l'urine en même temps que l'acide acétylacétique et l'acétone (corps acétoniques), car il en est le précurseur immédiat. On a pu transformer, en effet, l'acide Boxybutyrique en acétone par l'action oxydante du mélange chromique (acide sulfurique et bichromate

de potasse); une méthode de dosage de cet acide est, d'ailleurs, basée sur cette réaction, en le transformant et en le dosant à l'état d'acétone après que, par la chaleur, on a décomposé l'acide acétylacétique et chassé l'acétone qui existait déjà. L'acide acétylacétique est très instable, on admet qu'il provient de l'oxydation de l'acide Boxybutyrique, il se décompose très facilement en acide carbonique et acétone (L. Hugounenq).

Les réactions qui par l'intermédiaire de l'acide acétylacétique unissent l'acétone à l'acide Boxybutyrique peuvent être représentées par les formules ci-après :



Le terme d'oxydation des corps acétoniques est l'acétone qui, elle, ne peut être brûlée et est excrétée dans l'urine ; elle y est accompagnée généralement par une certaine partie de ses acides précurseurs les acides Boxybutyrique et diacétique qui n'ont pas été oxydés dans l'organisme.

L'acétone est un liquide incolore d'odeur éthérée, très volatile bouillant à 56° soluble dans l'eau et l'alcool. C'est une aldéhyde secondaire ; elle donne des combinaisons cristallisées avec le bisulfite de soude. Au contact de l'iode et l'ammoniaque, elle produit de l'iodoforme (Réaction de Lieben). Avec

quelques gouttes de nitro prussiate de soude à 20 % on obtient une coloration rouge rubis passant au jaune, puis au bleu verdâtre par l'acide acétique à chaud (Réaction de Legal). Avec le perchlorure de fer, elle ne donne pas de coloration rouge qui est due et est particulière à l'acide acétylacétique (Réaction de Gehrhardt).

Dosage de l'acétone

Les méthodes de dosage de l'acétone peuvent être divisées, en méthode pondérales et volumétriques.

Les méthodes pondérales à l'état d'iodoforme sont les plus exactes, mais outre qu'elles sont longues et délicates on ne tient pas compte de l'iodoforme volatilisé pendant l'évaporation. M. Barral accorde la préférence aux méthodes volumétriques quoiqu'il y ait quelques critiques. Parmi celles-ci la méthode de Martz nous a paru la plus pratique et la plus exacte.

Le principe de la méthode consiste à former avec une quantité connue d'iode et de la soude, une combinaison avec l'acétone celle-ci est l'iodoforme ; on acidifie ensuite la solution, et on met en liberté l'iode non combiné que l'on titre ; par déduction on, a la quantité d'iode combiné qui indique la quantité d'acétone contenue dans le liquide.

M. Barral dans son précis d'analyse biologique en expose ainsi la technique. « Dans une petite cornue on distille 50 cm^3 d'urines additionnées de 1 cm^3 d'acide

phosphorique médicinal, en ayant soin de bien condenser les produits de la distillation, on recueille 20 centimètres cubes du liquide.

On choisit deux ballons de 250 cm³ environ. Dans le ballon I, on verse 30 centimètres cubes de soude à 8 pour 100, 5 centimètres cubes d'eau distillée et 25 centimètres cubes de solution d'iode renfermant par litre 25 grammes d'iode et 50 grammes d'iodure de potassium pur.

Dans le ballon II, on verse 30 centimètres cubes de soude à 8 pour 100, 5 centimètres cubes du liquide distillé et 25 centimètres cubes de la solution d'iode précédente.

Au bout de 10 à 20 minutes, on ajoute dans chaque ballon, 30 centimètres cubes d'acide sulfurique au dixième. Si le ballon II ne prend pas la teinte jaune due à l'iode, on doit recommencer les deux essais en doublant la quantité d'iode.

Dans chaque ballon, successivement, on laisse couler goutte à goutte de l'hyposulfite déci normale jusqu'à ce que le liquide soit presque décoloré, on ajoute 5 centimètres cubes d'eau amidonnée et continue l'addition d'hyposulfite jusqu'à décoloration.

La quantité d'acétone contenue dans 5 centimètres cubes du liquide est celles-ci $(N - N^1) \times 0,001214$

Lorsque l'urine renferme peu d'acétone on prend 10 ou même 15 centimètres cubes du liquide distillé. »

CHAPITRE IV

Origines chimiques de l'acétone

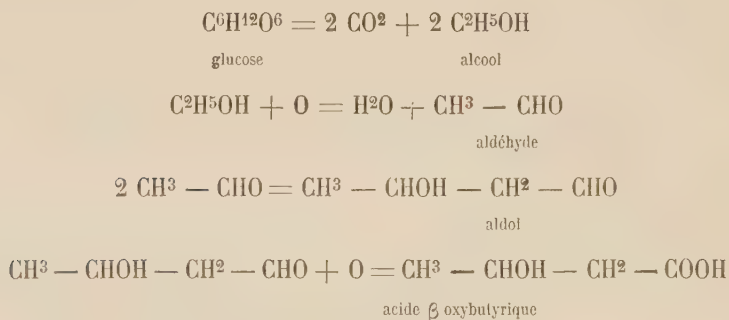
Les origines chimiques de l'acétone ont fait l'objet de nombreux travaux et de patientes recherches. Les diverses théories que l'on a proposées à ce sujet peuvent être divisées en trois groupes, suivant que l'on fait dériver l'acétone des hydrates de carbone, des albuminoïdes ou des graisses.

Origine hydrocarbonée de l'acétone

On a constaté que c'est dans le diabète que l'acétonurie s'observe le plus fréquemment, on a été amené à supposer que du glucose dont sont imprégnés tous les tissus des diabétiques devait dériver l'acétone. Kaulich admet l'hypothèse d'une fermentation intestinale dont l'agent serait la « *sarcina ventriculi* » et la « *tarula cerevisiæ* » ou d'autres champignons.

Von Jacksh a combattu cette théorie, car il n'a pu trouver dans l'intestin aucune bactérie spéciale capable de transformer le glucose en acétone.

L. Hugounenq supposa que le sucre subissait d'abord la fermentation alcoolique, l'alcool se réduisait et se transformait en aldéhyde, lequel se combinait à lui même pour former un aldol qui n'est autre que l'aldéhyde correspondant à l'acide β oxybutyrique.



Ces différents corps ont été rencontrés à l'état de traces dans les tumeurs des acétonémiques.

Origine protéïque de l'acétone

Une théorie préconisée par Von Jacksh, Ebstein et Van Noorden fait de la destruction exagérée des albuminoïdes de nos tissus et de nos aliments l'origine de l'acide diacétique et de l'acétone, ils s'appuient sur ce fait qu'on a souvent observé l'acétonurie comme consécutive à la diète carnée chez le diabétique et le sujet sain (Biener, Jœnike, Rosenfeld,

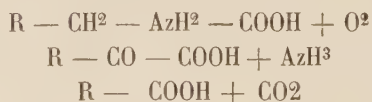
Ephraïm) ; on a observé également l'acétonurie chez des femmes enceintes avec fœtus lacéré, et cessant après l'expulsion de ce dernier (Vicarelli), également dans des rétentions de débris placentaires, de régressions de fibromes, etc. (Bossi).

Schutzenberger a trouvé de l'acide aminobutyrique dans le produit de l'hydrolyse de l'albumine, l'oxydation directe *in vitro* de l'albumine et de la gélatine a donné des quantités faibles de corps acétoniques et d'aldéhyde isovalérianique (Blumenthal). Mais tous les aminoacides, de même que tous les acides aromatiques ne sont pas générateurs de corps acétoniques. Ceci a été mis en évidence, en 1906, dans l'expérience décrite par L. Borchardt et F. Lauge ; l'un des auteurs s'est mis en état d'acétonurie par suppression des hydrates de carbone à la ration, il a constaté que l'acétone (dosée dans l'urine et l'air expiré) est augmentée par l'ingestion de leucine, phénylalanine, d'asparagine. Le glycoColle et l'alanine n'ont pas d'action cétogène. Cette même observation a été contrôlée dans d'autres expériences par le moyen de la circulation artificielle d'Embden en s'adressant aux aminoacides.

A ce sujet, on a fait un classement d'aminoacides et acides aromatiques oui ou non cétogènes. Nous en donnerons quelques-uns à titre d'exemple (Schaeffer) :

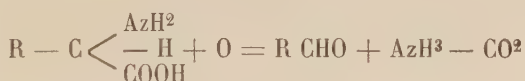
Sont cétogènes	Ne sont pas cétogènes
Leucine	Glycocolle
α amino isobutylacétique	Alanine
τ Tyrosine	α n Aminocaproïque
γ Phenylalanine	α Amino isovalérianique
β Phenyl α lactique	α Aminolutyrique
	Acide aspartique
	Acide glutarinique
	Phenylacétique
	Phenyl propionique
	β -Phenyl- β -lactyque

Friedman a établi un processus de destruction des aminoacides dérivant des albuminoïdes dans l'organisme. Il se produirait en premier lieu une désamination, il est peu probable que celle-ci ait lieu par réduction, car l'acide α amino isovalérianique donnerait de l'acide isovalérianique cétogène. Or cet acide animé n'est pas cétogène. Il faudrait plutôt admettre une désamination par oxydation en α . Les récentes recherches de Neubäuer (1909) confirment ce point de vue. Sur les chaînes latérales aliphatiques des aminoacides aromatiques, le radical $\text{CH}^2 - \text{AzH}^2$ serait oxydé, remplacé par le radical CO , on aurait un acide cétone et enfin un acide sans azote avec un atome de carbone de moins ; ceci pourrait être représenté par le schéma suivant :



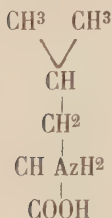
Si ceci est exact : seraient cétogènes parmi les

aminoacides à chaînes ramifiées ceux qui se transformeraient en acides non ramifiés à nombre pair d'atomes de carbone, les chaînes latérales $\text{CH}^3\text{—CH}^2$ des acides aminés seraient détruites par oxydation. Les recherches de Dakin sur l'oxydation *in vitro* de la leucine par l'eau oxygénée confirment cette façon de voir. La leucine donne par oxydation de l'acide isovalérianique de l'ammoniaque et l'acide carbonique, l'oxydation ultérieure de l'acide isovalérianique donne de l'acétone. Le processus de destruction par oxydation des des aminoacides de formule $\text{R — CH AzH}^2 \text{COOH}$ serait le suivant : désamination par oxydation et dégagement d'ammoniaque et acide carbonique, et formation d'un aldéhyde celui-ci peut être ensuite plus ou moins oxydé. On aurait le schéma suivant :

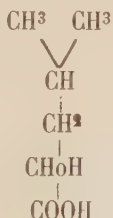


Reprenons, à titre d'exemple, suivant cette théorie, le mécanisme de destruction de la leucine (Dakin).

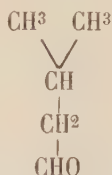
Acide α aminobutyrique
Leucine



Acide leucique



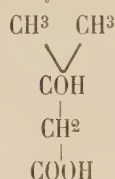
Aldehyde isovalérianique



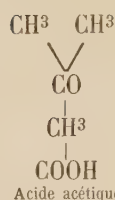
Acide isovalérianique



Acide oxyvalérianique

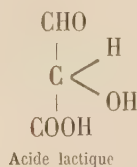
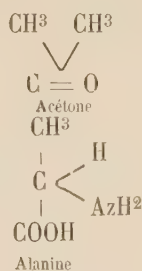
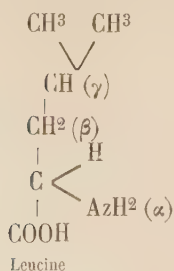


Acétone



On a d'abord une désamination par oxydation ;
2° une disparition d'un groupe carboxylé.
l'oxydation de l'aldéhyde isovalérianique, puis de
l'acide isovalérianique en γ et enfin décompo-
sition en acétone et acide acétique de l'acide oxyva-
lérianique.

On a proposé d'autres modes de destruction
des acides aminés. Embden, Baer, Blum, Borchardt et
Lauge ont émis l'idée de la formation directe de l'acide
 β oxybutyrique à partir de l'acide isovalérianique
par substitution d'un oxhydril à un méthyl. Embden,
Salomon, Schmidt ont supposé la rupture de la
chaîne entre les atomes de carbone β et γ de la
façon suivante :



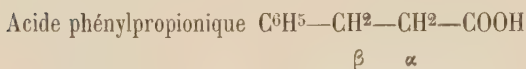
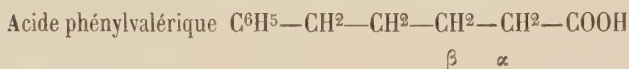
Mais jusqu'ici on n'a pu mettre en évidence la
formation d'acide lactique dans la destruction de la
leucine.

Origine grasse de l'acétone

D'autres auteurs ont fait des graisses l'origine exclusive de l'acétone; ils se basent sur ce fait que, lorsque dans la ration on augmente les graisses, on voit parallèlement augmenter l'acétone; Schuman Leclercq a pu, en effet, provoquer de l'acétonurie chez un sujet à la suite d'un repas exclusivement composé de corps gras, et l'a faite cesser par l'addition d'hydrates de carbone à la ration. Les graisses contiennent dans leurs molécules environ 90 pour 100 d'acides gras, représentés surtout par les acides palmitiques, stéariques et oléiques. On n'a pu aborder directement par quel processus dans l'organisme la longue chaîne carbonée de ces acides était conduite à l'état d'acide carbonique et d'eau; pour saisir quelque chose du mécanisme de destruction des graisses, « il faut rendre plus difficile la combustion de ces corps, en les prenant accolés à des complexes aromatiques qui ralentissent leurs oxydations »; cette idée a été le point de départ qui a conduit Knoop à sa théorie de la β — oxydation.

Elle est basée sur cette observation : les acides aromatiques dont la chaîne latérale contient un nombre impair d'atomes de carbone sont éliminés dans l'urine à l'état d'acide benzoïque; lorsque cette chaîne est faite d'un nombre pair d'atome de carbone, l'acide est excrété par le rein à l'état d'acide phénylacétique. Ainsi, si l'acide valérique, qui a un

nombre impair d'atome de carbone, passe dans l'urine à l'état d'acide benzoïque, cela provient de ce que l'oxydation se fait au chaînon β et produit entre α et β la disparition de deux chaînons carbonés, l'acide qui se forme est l'acide phénylpropionique qui est encore attaqué en β et par destruction encore de deux chaînons carbonés donne naissance à l'acide benzoïque.



Par contre, un acide dont la chaîne latérale contient un nombre pair d'atomes de carbone, ainsi l'acide phénylbutyrique, produira par oxydation en β la disparition de deux chaînons carbonés et la formation de l'acide phénylacétique, lequel ne possédant qu'un chaînon α ne peut être oxydé en β et s'élimine comme tel.



Cette théorie n'est pas seulement une hypothèse, elle a été contrôlée et confirmée par les expériences de Knoop et de Dakin.

In vitro et expérimentalement au moyen de l'eau oxygénée et d'un peu de sulfate ferreux Knoop et Dakinont démontré que la destruction des corps gras se faisait par le mécanisme de la β oxydation.

Double origine proteïque et grasse des corps acétoniques

Dans ces diverses théories, on peut écarter du débat les hydrates de carbone car c'est en leur absence que l'acétonurie est maximum. Il faut voir les corps générateurs de l'acétone dans les aliments gras et azotés. Ce que d'ailleurs, démontre l'expérience de Embden. Pendant une heure Embden fait passer dans un foie séparé de l'animal du sang de bœuf ou de chien, on constate que le sang se change en acide acétylacétique et acétone, si on ajoute de l'acide butyrique la quantité d'acide acétylacétique et d'acétone est décuplée ; on obtient le même résultat lorsqu'on ajoute d'autres acides gras, comme les acides caproïque, et caprylique ; une augmentation d'acétone est également obtenue, si on met dans le sang en circulation dans le foie de l'animal des acides aminés comme la tyrosine, la leucine, la phenylalanine.

De cette expérience on peut conclure que les graisses et les albumines sont tout deux des corps producteurs de corps acétoniques.

Pouvoir cétogène comparé de la graisse et de la viande

Nous venons de voir que les albuminoïdes et les graisses étaient les corps générateurs de l'acétone. Nous nous sommes proposés d'étudier ici lequel de ces deux aliments favorisait le plus l'excrétion des corps acétoniques. Dans ce but sur un même animal nous avons expérimenté successivement l'action cétogène de la viande et de la graisse; à un chien âgé de deux ans nous avons donné tour à tour du lard gras non salé, un mélange de viande bouillie et de lard gras, de la viande bouillie puis nous sommes revenus au lard gras ; la viande réduite en pulpe par le hachage a été soumise à l'ébullition dans cinq ou six eaux différentes pour la débarrasser de son glyco-gène et des sels minéraux.

Expérience sur un chien noir, âgé de 2 ans. :

RÉGIME	SOUPE	LARD 300 g.				VIANDE 300, LARD 150 g.		
Dates	22 Nov.	24 Nov.	27 Nov.	28 Nov.	30 Nov.	1 ^{er} Déc.	5 Déc.	6 Déc.
Poids.....	20k 200	19k 800	19k 400	10k 900	19k 800	19k 700	19k 700	19k 700
Volume.....	750	400	400	320	250	110	230	180
Densité	1,011	1,031	1,030	1,021	1,026	1,030	1,035	1,035
Acidité en HCl p. 1000..	1,095	2,55	328	2,73	3,56	3,20	2,06	2,06
Ammoniaque pour 1000.	0,42	1,70	2,04	1,70	1,70	1,80	2,72	2,72
Urée pour 1000			53 g.	48 g.	43 g.	59 g.	94 g.	94 g.
Acétone.....	0,006	0,10	0,097	0,093	0,099	0,10	0,14	0,14

RÉGIMES	VIANDE 500 GRAMMES				LARD 300 GRAMMES				
Dates.....	8 Déc.	9 Déc.	11 Déc.	12 Déc.	13 Déc.	14 Déc.	15 Déc.	16 Déc.	17 Déc.
Poids	19k700	19k700	19k900	20k400	20k400	20k400	20k400	25k400	20k000
Volume.....	440	300	500	200	130	160	170	170	120
Densité.....	1040	1046	1044	1042	1040	1040	1037	1035	1030
Acidité p. 1000 en HCl	2,37	2,92	2,55	2,55	2,73	2,73	3,28	3,46	3,65
Ammoniaque p. 1000.	3,22	3,74	3,40	3,40	3,32	3,10	3,57	3,40	2,72
Urée p. 1000.....	113	135	118	114	105	91	77	69	40
Acétone p. 1000.....	0,16	0,18	0,20	0,19	0,18	0,17	0,12	0,091	0,082

	RÉGIMES	SOUPE	GRAISSE	VIANDE
MOYENNES	Acidité.....	1095	3,03	2,59
DES	Ammoniaque....	0,42	1,76	3,44
RÉSULTATS	Acétone.....	0,006	0,10	0,18

Les résultats ont été calculé pour 1.000, car il nous était difficile d'avoir exactement l'urine des 24 heures, le chien se retenait très souvent et n'urinait que forcé par le besoin. Le poids du chien, pendant l'expérience s'est maintenu constant, avec la ration pour le régime gras: lard 300 gr., régime mixte, viande bouillie 300, lard gras, 150. Régime carné, viande bouillie, 500 grammes.

De ces résultats, il faut convenir qu'avec les régimes carnés et gras, l'acidité, l'ammoniaque, l'acétone urinaires s'accroissent, mais cela d'une façon inégale, l'acidité urinaire est plus élevée avec la graisse 3,03 qu'avec la viande 2,59, par contre l'ammoniaque est en moins grande quantité avec la graisse 1,76 qu'avec

la viande 3,44, on peut admettre que, dans le régime carné elle neutralise en partie l'acidité urinaire qui est moins élevée.

L'acétone subit une graduation très nette avec les différents régimes ; de 0.006 avec la soupe, elle s'est élevée à 0.10 avec le régime gras, pour monter encore à 0.18 avec le régime carné, et redescendre au taux de 0.09 avec le régime gras qui a été substitué au régime carné. Il faut en conclure, évidemment, que les corps gras et azotés sont tous deux générateurs des corps acétoniques, mais que, toutes choses égales, le pouvoir cétogène de la graisse est inférieur au pouvoir cétogène de la viande, les aliments carnés donnant naissance, dans ces expériences, à une plus grande quantité d'acétone que la graisse.

CHAPITRE V

Circonstances dans lesquelles on observe l'acétonurie

Depuis longtemps on avait remarqué l'odeur désagréable qu'exhalait l'urine des diabétiques comateux. Lerch pensa à l'attribuer à l'acétone. Petters la caractérisa dans l'urine d'un diabétique en 1857. Rosenfeld, en 1885 et après Hirschfeld ont insisté sur ce point que l'acétonurie est due à la suppression des hydrates de carbone à la ration alimentaire. En 1896, Geelmoyden attire l'attention sur ce fait que l'ingestion de corps gras augmente l'acétonurie chez les diabétiques. Dans un grand nombre de maladies aiguës et fébricitantes, fièvres éruptives, pneumonie, diphtérie, cachexie cancéreuse, etc., on a constaté l'apparition de corps acétoniques dans les urines. Ces affections, si diverses en apparence, ont ceci de commun qu'elles s'accompagnent toujours d'inanition ou d'alimentation insuffisante; le malade vit alors surtout aux dépens de ses graisses.

Observée chez certains malades, l'acétonurie fut décelée chez des sujets sains au cours de l'inanition ou d'une alimentation entièrement exempte d'hydrates de carbone. Après Hirschfeld et Geelmuyden, Satta, Magnus Levy, Morhr, Bonninger, Fritz Woit, Baër, Leo Schwartz, Lépine et Barral la mirent successivement en évidence chez les sujets sains soumis au jeûne hydrocarboné.

Au cours de l'inanition, le jeune Setti éliminait 0.50 d'acétone par jour. Dans une récente communication, 1909, Güssnar et Forssner ont montré l'action de la privation d'hydrates de carbone à la ration. Dans une expérience faite par l'un des auteurs sur lui-même l'ingestion exclusive de graisses, soit dans la matinée soit dans la soirée, a provoqué un accroissement très prononcé d'acide β oxybutyrique. L'auteur, après un jour de jeûne total, s'est soumis à une alimentation composée de beurre et de graisses que de sérieux symptômes d'intoxication le forcèrent à interrompre dans le courant du troisième jour. Pendant les deux premiers jours du régime, l'excrétion des corps acétoniques s'est élevée à un degré que l'on n'observe que dans le diabète grave, 2 g. 97 d'acétone et 28 g. 9 d'acide β oxybutyrique le premier jour et 3 g. 69 et 36 g. 2 le second jour. Ainsi, d'après les auteurs, l'administration exclusive, en quantité modérée, de graisses à un organisme déjà appauvri en glycogène par un jeûne préalable produit même sur un sujet bien portant une acidose équivalente à celle des formes graves du diabète.

Dans toutes ces observations, l'organisme vit sur-

tout au dépens de corps gras et azotés, les hydrates de carbone font défaut dans l'alimentation ; ces conditions sont nécessaires à l'augmentation de corps acétoniques dans l'urine ; on en a conclu que l'acétonurie était due à la restriction des aliments hydrocarbonés à la ration.

CHAPITRE VI

Causes et mécanisme de l'acétonurie

Ces divers auteurs sont unanimes à attribuer l'acétonurie observée soit chez les diabétiques, soit chez les sujets sains, inanitiés ou privés d'hydrate de carbone, à la suppression des aliments hydrocarbonés.

Le tableau ci-après montre bien l'action cétogène du jeûne hydrocarboné. Lambling (Biochimie), p. 398.

Jeûne total		Jeûne hydrocarboné Viande 200 à 250 gr. Graisse 200 à 300 gr.	
Jour	Acétone	Jour	Acétone
1 ^{er}	0.027	1 ^{er}	0.062
2 ^e	0.72	2 ^e	0.66
3 ^e	2.99	3 ^e	2.55
		4 ^e	3.110

L'acétone est rapportée à l'urine de 24 heures.

Le deuxième tableau met en évidence l'action anti-cétogène des hydrates de carbone.

Jour	Acétone	
1 ^{er}	1.82	Œufs, bouillon.
2 ^e	0.24	Addition d'hydrates de carbone.
3 ^e	0.09	
4 ^e	0.012	Alimentation habituelle.
5 ^e	0.010	

Par ces expériences, les albuminoïdes et les graisses apparaissent comme les corps générateurs d'acétone et les hydrates de carbone seraient comme les contrepoisons des corps gras et azotés qui sont céto-gènes ; ils sont anticéto-gènes. Il est facile chez l'inanitié d'arrêter la production de corps acétoniques en lui faisant ingérer des hydrates de carbone. Le même phénomène s'observe chez l'individu normal rendu acétonurique par l'ingestion exclusive de graisses et d'albuminoïdes. Chez l'homme normal, les hydrates de carbone sont parfaitement utilisés et leur suppression seule amène l'acétonurie. Chez les diabétiques, l'ingestion d'hydrates de carbone arrive rarement à supprimer l'acétonurie ; le diabétique fabrique des corps cétoniques aux dépens des aliments céto-gènes, mais il utilise peu ou pas les aliments anticéto-gènes comme les hydrates de carbone et ne se sert pas de ces contrepoisons de l'acidose.

Naunyn et Samuely ont cherché à expliquer le rôle anticéto-gène des hydrates de carbone ; à ce sujet, ils ont émis les théories suivantes :

Pour Naunyn, l'oxydation d'un corps plus facilement oxydable comme les hydrates de carbone faciliterait l'oxydation des autres corps, selon l'ex-

pression de Rosenfeld, « les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone. »

D'après Samuely, les hydrates de carbone étant plus oxydables que les graisses, l'organisme les brûle de préférence, car il cherche une économie de travail, et lorsque, soit par défaut d'ingestion, soit par manque d'utilisation, les hydrates de carbone sont soustraits à l'oxydation, les graisses ne sont plus brûlées jusqu'au stade CO^2 et H^2O ; pour se procurer, dans le temps le plus court, le plus grand nombre d'atomes de carbone, l'organisme détache constamment des acides gras et aminés, des atomes de carbone et abandonne comme inutilisable l'acide β oxybutyrique, moins riche en carbone.

Rôle de l'acidose organique

A notre avis Samuely a trop tenu compte de la facilité d'oxydation des hydrates de carbone et pas assez des bases alcalines qu'ils renferment. Dans la condition du jeûne hydrocarboné on remplace des aliments végétaux, féculents, farineux, pains, riches en sels minéraux et alcalins par des aliments gras et azotés dont le dédoublement donne des produits acides. On sait, en effet, que l'urine des herbivores qui est alcaline devient acide pendant l'inanition, l'organisme vivant surtout aux dépens de ses réserves de graisses. Ces divers corps acides lancés dans le courant circulatoire et dans les tissus se neutralisent aux dépens des bases de l'organisme, et amènent un

appauvrissement de ces dernières. Cette diminution de l'alcalinité protoplasmique est nécessairement liée à une élévation de l'acidité urinaire qui, si elle n'est pas combattue, peut entraîner des signes d'intoxication connus sous le nom d'acidose ; ces derniers se traduisent par la présence dans l'urine de corps cétoniques ou un accroissement de l'acétonurie, si elle existe déjà. F. Maignon a émis l'idée que chez les diabétiques l'acétonurie n'était pas due à la suppression des hydrates de carbone, ni à l'ingestion de graisses, mais à l'acidose qui en résulte. Dans son traitement du diabète par les corps gras, il a montré qu'il était possible de substituer des graisses aux hydrates de carbone sans s'exposer aux inconvénients de l'acétonurie, et qu'il suffisait de donner du bicarbonate de soude en quantité suffisante pour maintenir l'acidité urinaire à son taux normal.

Dans une expérience faite sur une chienne diabétique Maignon a constaté que l'animal excréta par ses urines une moyenne de 0,68 d'acétone dans les 24 heures et de 1 gr. 24 avec le régime carné exclusif, 0,12 pendant l'inanition. Pendant l'application du régime gras, l'acétone baisse rapidement les premiers jours en même temps que l'acidité urinaire diminue jusqu'à devenir négative sous l'influence de l'excès du carbonate de soude employé pour émulsionner l'huile de sésame ; l'urine qui était très acide au début devient alcaline, le troisième et quatrième jour l'acétone passe successivement de 0,69 (premier jour du régime gras) à 0 gr. 38, 0, 28, et 0, 30. A ce moment, on diminue la quantité d'alcalins ingérés, l'urine re-

devient neutre, puis acide et aussitôt l'acétone augmente de façon régulière de 0,30 on passe à 0,44, 0,42, 0,55, 0,66, 0,60 et 0,63. Plusieurs observations chez l'homme, portant sur ce même fait avec les mêmes résultats, ont été publiés dans la thèse Vallerix à Lyon, 1911, il se dégage de ces résultats que l'acétonurie est liée à l'acidité urinaire. L'application du régime gras aux diabétiques, c'est-à-dire la diminution des hydrates de carbone et leur remplacement par des aliments gras n'augmente pas l'acétonurie si l'on a soin d'empêcher l'acidité urinaire de s'élever par l'administration de bicarbonate de soude; au fur et à mesure que l'état général s'améliore sous l'influence du traitement, on voit l'acétone urinaire diminuer et même disparaître.

En présence de ces résultats, M. Maignon nous a suggéré l'idée de rechercher si l'acétonurie physiologique provoquée par l'inanition ou une alimentation privée d'hydrates de carbone n'était pas également liée à l'hyperacidité urinaire. Jusqu'à maintenant on attribuait ce trouble nutritif à la nature même de l'alimentation; nous nous sommes demandés s'il ne fallait pas l'attribuer à l'acidose de l'organisme résultant de cette alimentation et à l'hyperacidité urinaire qui en découle. Les produits acides provenant du dédoublement dans l'organisme de corps gras et azotes non saturés par les alcalins d'origine végétale se neutralisent aux dépens des bases organiques et amènent un appauvrissement de l'alcalinité du protoplasme. Toute modification apportée à la composition du milieu nutritif est capable de produire des perturbations dans l'accom-

plissement des divers actes chimiques de la nutrition ; et une diminution de l'alcalinité organique, par la libération exagérée de substances acides serait suivie de perturbations nutritives qui se traduirait par l'augmentation de l'acidité urinaire, l'accroissement de l'ammoniaque aux dépens de l'urée et la présence de corps acétoniques dans l'urine. Une partie des corps gras et azotés au lieu d'évoluer vers le glyco-gène et l'urée pour les uns, l'acide carbonique et l'eau pour les autres, évolue vers l'acétone en passant par les stades de l'acide β oxybutyrique et diacétique.

CHAPITRE VII

Exposé des expériences

Sur des chiens mis en état d'acétonurie physiologique, sous l'influence de l'inanition ou d'une alimentation carnée et grasse exempte d'hydrates de carbone, nous nous sommes proposés d'étudier expérimentalement les relations de l'acidité urinaire et de l'acétonurie. Nous allons montrer que si l'acidité urinaire est une fonction de l'alcalinité de l'organisme, l'acétonurie est soumise à la même relation et varie avec le titre alcalimétrique organique.

Une autre résultante de l'acidose que nous étudions est l'ammoniurie. Dans l'acétonurie, l'ammoniurie est la règle. Sous l'influence d'un excès de substances acides mises en liberté dans l'organisme par l'élaboration excessive des albumines et des graisses rentre en jeu le mécanisme antiacide de l'ammoniaque que nous avons étudié dans un chapitre précédent. Il existe un parallélisme entre l'ingestion

d'acides minéraux et la production d'ammoniaque dans l'urine, entre l'acidose et l'ammoniurie, celle-ci est également sous la dépendance de l'alimentation; sa teneur dans l'urine sera beaucoup plus forte si l'alimentation est composée surtout d'albumines, elle diminuera sous l'influence des graisses et des hydrates de carbone.

Pour vérifier ces relations, nous avons mis des chiens en état d'acétonurie physiologique. Nous dosons dans chaque urine l'acidité totale, l'ammoniaque et l'acétone. Nous avons calculé nos résultats pour 1000 cm^3 d'urines, car il nous était très difficile, même impossible d'avoir exactement l'urine des 24 heures, les animaux se retenaient très souvent dans la cage et n'urinaient qu'irrégulièrement; nous avons même constaté l'absence de toutes urines pendant 24 et même 36 heures. Les urines furent toujours dosées fraîchement et mises à l'abri de toute fermentation par l'addition dans le récipient à urines d'un peu de chloroforme ou de cyanure mercurique.

Ces expériences peuvent se diviser en deux parties: les observations faites sur des chiens soumis à l'inanition et celles constatées sur des chiens nourris avec de la viande bouillie et de la graisse.

INANITION

Dans la première partie de nos expériences les animaux sont soumis à l'inanition; ils ont de l'eau comme boisson et ne prennent aucune nourriture. L'animal vit surtout au dépens de ses graisses. « l'ina-

nition, dit Hugounenq, aboutit à l'autophagie, c'est-à-dire à la consommation par l'organisme de l'organisme lui-même ». Chez un sujet à l'inanition ce sont « les graisses qui, pendant une longue période, alimentent pour 80 à 90 pour 100, la production totale d'énergie protégeant contre la destruction les substances albuminoïdes, Celles-ci ne disparaissent qu'en dernier lieu : l'organisme ne détruit cette réserve ultime qui constitue la trame de ses propres tissus qu'avec une sorte de prudence et de parcimonie ».

Graphique II

Expériences N° 1 et II
 (pour un même air)
 ag. de 70.41%
 p. 0.85, 600

- I position -



I.—*Observation sur un chien (noir, âgé de 1 an 1/2)
soumis à l'inanition.*

RÉGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDE EN HCl pour 1000	AMMONIAQUE pour 1000	ACÉTONE	VOLUME
Après 48 h. de jeûne total..	8 mai	5 ^k 660	1,035	3,10	1,13	0,048	80 cm ³
Jeûne	11 mai	5 ^k 000	1,045	4,38	1,87	0,063	100 cm ³
Jeûne	13 mai	5 ^k 000	1,045	3,46	1,80	0,097	100 cm ³
Après soupe pendant 3 jours.	16 mai	5 ^k 600	1,015	1,095	0,59	0,01	250 cm ³
Jeûne	25 mai	4 ^k 900	1,020	1,31	0,69	0,013	140 cm ³
»	28 mai	4 ^k 600	1,025	2,55	0,69	0,048	150 cm ³
»	2 juin	4 ^k 600	1,036	2,95	1,62	0,097	100 cm ³
Bicarbonate de soude 2 gr.	7 juin	4 ^k 300	1,011	1,20	0,51	0,049	200 cm ³
»	12 juin	4 ^k 300	1,019	réaction	0,37	0,006	150 cm ³
Bicarbonate de soude 1 gr.	15 juin	4 ^k 250	1,025	0,10	0,59	0,014	50 cm ³

II. — *Observations sur le même chien.*

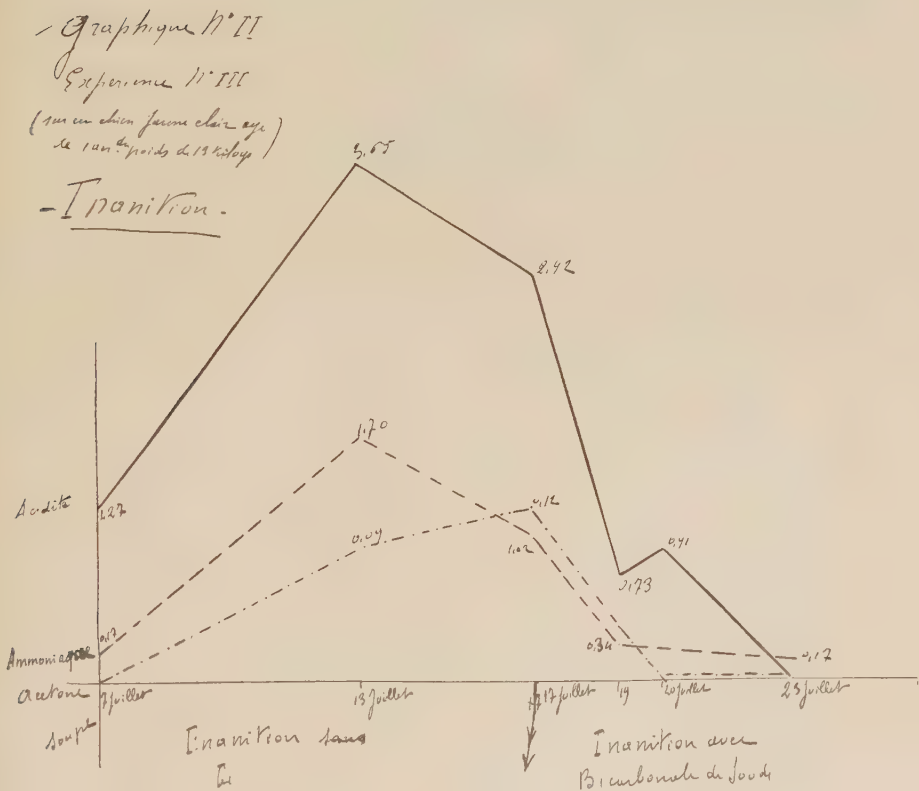
Suppres. du bicarbonate ..	17 juin	4 ^k 100	1,021	0,82	0,17	0,012	115 cm ³
Jeûne	19 juin	4 ^k 100	1,006	1,095	0,34	0,013	500 cm ³
»	21 juin	4 ^k 000	1,007	0,91	0,34	0,012	400 cm ³
»	23 juin	3 ^k 700	1,025	2,19	0,76	0,044	80 cm ³
»	29 juin	3 ^k 400	1,032	3,60	1,70	0,097	80 cm ³
»	1 juillet	3 ^k 300	1,026	2,55	0,85	0,092	80 cm ³
Bicarbonate de soude 1 gr.	3 juillet	3 ^k 100	1,025	réaction	0,41	0,018	150 cm ³
Bicarbonate de soude 2 gr	4 juillet	3 ^k 100	1,020	alcaline	0,25	0,008	80 cm ³

Sur ce chien âgé de 1 an 1/2, du poids de 5 kil. 700, nous avons fait trois expériences successives. L'animal était soumis à l'inanition depuis quarante-huit heures ; le 13 mai l'examen de l'urine donne pour 1000 cm³ : acidité urinaire 3.46 en HCl. Ammoniaque 1.80, acétone 0.097 ; à ce moment on donne de la soupe et trois jours après tout est redevenu normal, l'acétone a disparu, l'acidité n'est plus que de 1.095 et l'ammoniaque à 0.59. On soumet une seconde fois l'animal à l'inanition, le 2 juin l'analyse de l'urine indique pour 1000 : Acidité 2.95 en HCl Ammoniaque 1.62, acétone 0.097. On donne alors 2 grammes de bicarbonate de soude par jour, immédiatement les trois facteurs diminuent parallèlement ; le 12 juin l'urine étant devenue neutre, l'acétone a baissé à 0.006 et l'ammoniaque est retombée à 0.37. On supprime le bicarbonate, laisse remonter une troisième fois l'acidité, l'ammoniaque et l'acétone urinaire ; le 29 juin l'analyse des urines donne ; acidité 3.60. Ammoniaque 1.70, acétone 0.097, on donne à ce moment du bicarbonate de soude, les trois corps diminuent simultanément ; le 4 juillet l'urine a une réaction alcaline, l'ammoniaque a baissé à 0.25 et l'acétone 0.008.

Trois fois sur le même chien nous avons fait apparaître l'acétonurie ; à chaque apparition nous avons vu l'acidité et l'ammoniaque urinaire s'élever parallèlement. Nous avons fait également baisser ces trois facteurs, une première fois par l'ingestion d'hydrate de carbone, par exemple la soupe, et deux

autre fois par l'administration d'alcalins comme le bicarbonate de soude.

Nous devons en conclure à une relation certaine entre l'acidité urinaire et l'acétonurie et que celle-ci est sous la dépendance, non du régime mais de l'acidose qui en résulte.



III. — *Observation sur un chien. (âgé de 1 an, couleur jaune clair), soumis à l'inanition.*

RÉGIMES	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ EN HCL p. ‰	AMMONIA- QUE p. ‰	ACÉTONE POUR ‰	VOLUME
Soupe	7 juillet	13 ^k 600	1,005	1,27	0,12	0,006	850 cm ³
Inanition	13 juillet	12 600	1,035	3,65	1,70	0,09	50
»	17 juillet	12 300	1,035	2,92	1,02	0,12	90
Bi - carbonate de soude 1 gr.	19 juillet	12 200	1,008	0,73	0,34	0,048	650
»	20 juillet	12 100	1,008	0,91	0,17	0,018	350
»	23 juillet	12 000	1,010	réaction neutre	0,17	0,009	400

Sur un autre chien, du poid de 13 kil. 600, nous avons repris les expériences des observations I et II faites sur le même chien.

L'animal est à la soupe comme alimentation; le 3 juillet l'examen des urines donne : Acidité 1.27, ammoniacque 0.12, acétone 0.006. Le chien est soumis à l'inanition, et le 17 juillet l'acidité est à 2.92, l'ammoniacque 1.02 et l'acétone 0.12; ces trois facteurs se sont élevés; on donne à ce moment du bicarbonate de soude 1 gramme, les trois corps diminuent parallèlement; le 23 juillet la réaction de l'urine étant neutre, l'ammoniacque est à 0.17 et l'acétone 0.009.

Cette expérience confirme nos observations précédentes; en même temps que l'acidité augmente, l'acétonurie s'accroît également; inversement, si l'acidité diminue par l'ingestion de bicarbonate de

soude, l'acétone s'abaisse et tout rentre dans la normale.

On voit donc d'une façon évidente que l'acétonurie est sous la dépendance de l'acidose qui se traduit par des variations dans l'acidité urinaire.

IV. — Observation sur un chien (de 2 ans 1/2), soumis à l'inanition avec ingestion de bi-carbonate de soude

REGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ en Hcl 0/00	Ammo- niaque 0/00	ACÉTONE 0/00	VOLUME
Soupe Inani tion et bicarbonate de soude 1 gr.	18 oct.	7k200	1013	1.27	0.34	0.0062	400
Bicarbonate de soude 1 gr. 50	23 oct.	6k800	1035	0.82	0.75	0.012	200
Bicarbonate de soude 1 gr.	25 oct.	6k500	1015	réaction neutre	0.17	0.006	170
Bicarbonate de soude 1 gr.	27 oct.	6k400	1025	Alcaline	0.20	0.008	110
»	30 oct.	6k300	1020	Alcaline	0.25	0.006	90
»	31 oct.	6k250	1012	Alcaline	0.22	0.007	150
»	3 nov.	6k000	1010	Alcaline	0.12	0.008	600

Dans cette observation nous avons varié le mode d'expérience; pour montrer d'une façon plus évidente la relation de l'acidité urinaire et l'acétonurie, nous avons soumis l'animal, comme précédemment, à l'inanition, mais nous avons empêché l'acidité urinaire de s'élever par l'ingestion de bicarbonate de soude, et nous observons que l'acétonurie ne s'élève pas.

Le chien est au régime de la soupe; le 18 octobre l'examen des urines donne : acidité 1.27, ammoniacque

0.34, acétone 0.006, on soumet le chien à l'inanition on lui fait ingérer seulement du bicarbonate de soude, le 27 octobre la réaction de l'urine est alcaline, l'ammoniaque est à 0.20 et l'acétone à 0.008 ; on maintient l'inanition, on administre toujours des alcalins et le 3 novembre l'urine est toujours alcaline ; l'ammoniaque est à 0.12 et l'acétone 0.008.

Durant cette expérience la réaction de l'urine s'est maintenue alcaline et l'acétone ne s'est point élevée malgré l'inanition. Elle confirme encore une fois nos données précédentes sur l'influence de l'acidité urinaire dans l'acétonurie, cette dernière n'est pas dûe au régime mais à l'acidose qui en résulte.

RÉGIMES CARNÉS ET GRAS

Dans les expériences qui vont suivre nous provoquons l'acétonurie par suppression des hydrates de carbone à la ration. Nous donnons à l'animal comme alimentation exclusivement de la viande et de la graisse en faisant varier de temps en temps les proportions. La graisse est du saindoux, la viande après avoir été réduite en pulpe par le hachage a été soumise à l'ébullition dans cinq ou six eaux différentes pour la débarrasser de son glycogène et des sels minéraux.

V. — *Observation sur un chien (blanc à tête noire, âgé de 1 an 1/2). Régime viande boullie, graisse*

RÉGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ EN HCl p. 1000	AMMONIAQUE POUR 1000	ACÉTONE	VOLUME
Soupe	10 mai	7k400	1,015	1,095	0,40	0,006	cm ³ 500
Viande 160 gr.....	16 mai	7k000	1,026	1,46	1,67	0,012	200
Graisse 20 gr.....	18 mai	6k900	1,025	1,46	1,75	0,10	110
»	23 mai	7k000	1,025	1,53	2 gr.	0,11	160
»	26 mai	6k900	1,020	1,64	1,44	0,10	140
Viande 110 gr.....	30 mai	6k900	1,015	1,46	1,30	0,11	240
Graisse 30 gr.....							
Même régime							
Bicarbonate de soude 2 gr.....	6 juin	6k900	1,015	réaction neutre	0,76	0,044	250
Bicarbonate de soude 3 gr.....	9 juin	7k000	1,014	neutre	0,20	0,009	150
»	12 juin	7k000	1,016	neutre	0,35	0,009	200

Sur ce chien âgé de 1 an 1/2 du poids de 7 kil. 400, soumis au régime de la soupe, la teneur des urines donne par 1000, acidité 1.095, ammoniaque 0.40, acétone 0.006 ; nous supprimons la soupe et donnons comme alimentation : viande bouillie 100 gr., graisse 20 gr. Le 23 mai, sous l'influence de ce régime ; les trois facteurs précédents se sont élevés. L'acidité est à 1.53, l'ammoniaque 2 gr. et l'acétone 0.11. A dater du 16 juin on donne : viande bouillie 110, graisse 30 et bicarbonate de soude 2 gr. d'abord, puis 3 gr. Le 12 juin la réaction de l'urine

bicarbonate de soude, avec ce même régime on voit ces trois corps diminuer et tout rentre dans la normale. Dans cette expérience comme dans les précédentes l'influence de l'acidité dans l'acétonurie paraît évidente.

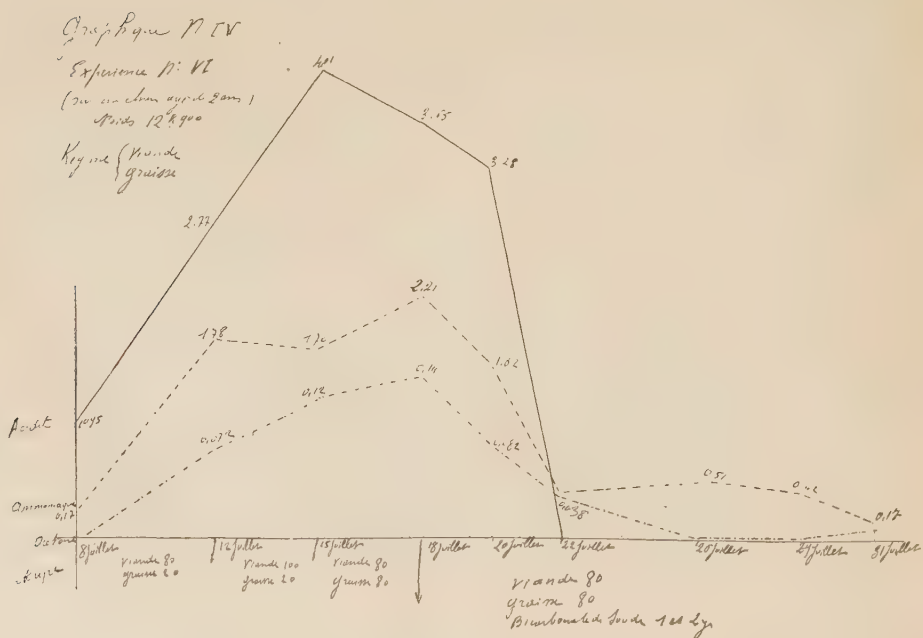
VI. — *Observation sur un chien (de chasse âgé de 2 ans). — Régime : viande bouillie et graisse*

RÉGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ EN HCl o/oo	AMMONIA- QUE o/oo	ACÉTONE o/oo	VOLUME
Soupe	8 juillet	12 ^k 900	1,009	1.095	0,17	0,006	1200
Viande 80.....	12 juillet	12 000	1,036	2,77	1.78	0,072	260
Graisse 20.....							
Viande 80.....	15 juillet	12 100	1,041	4,01	1,70	0,12	180
Graisse 20.....							
Viande 80.....	18 juillet	12 000	1,037	3,65	2,21	1,14	220
Graisse 80.....							
Même régime							
Bi-carbonate de soude 1 g.	20 juillet	12 100	1,037	3,28	1,62	0,082	250
»	22 juillet	12 300	1,020	réaction neutre	0,42	0,038	370
»	23 juillet	12 200	1,020	neutre	0.51	0,045	250
Bi-carbonate de soude 2 g.	26 juillet		1,040	neutre	0,42	0,042	110
»	29 juillet		1,007	alcaline	0,17	0,018	1300
»	31 juillet		1,030	alcaline	0,34	0.015	190

Nous renouvelons sur un autre chien âgé de deux ans, du poids de 12 kil. 900, la précédente expérience du jeûne hydrocarboné. Le 8 juillet, les urines du chien soumis au régime de la soupe donnent pour 1000 : acidité 1.095, ammoniaque 0.17, acétone 0.006. On supprime la soupe, on donne comme alimentation : viande bouillie, 80 gr.; graisse, des

doses s'accroissant de 20 à 80 gr. Le 18 juillet, l'analyse des urines indique : acidité 3,64, ammoniacque 2,20, acétone 0,14. On continue le régime viande et graisse, 80 gr. de chaque ; on donne en surplus : bicarbonate de soude 1 gr., puis 2 gr. Le 31 juillet, la réaction des urines en alcaline, l'ammoniacque est tombée à 0,34, l'acétone 0,015

Dans cette expérience, sous l'influence du régime, l'acidité, l'ammoniacque et l'acétone urinaires ont augmenté assez rapidement. L'acidité est assez élevée, l'ammoniacque un peu moins ; ceci paraît dû à l'influence de la graisse, qui est en plus grande quantité que dans l'expérience précédente. Sous l'action du bicarbonate, l'acidité est neutralisée, entraînant dans sa chute une diminution de l'ammoniacque et de l'acétone. En conséquence, une fois de plus, l'acétomurie nous apparaît sous la dépendance non de l'alimentation, mais de l'acidose qui en résulte.



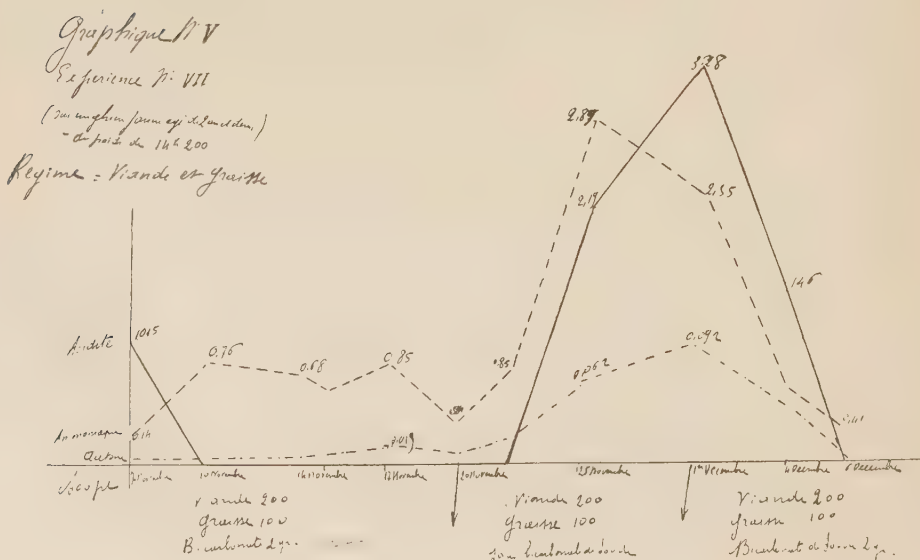
VII. — *Observation sur un chien (jaune, âgé de 2 ans 1/2, du poids de 14 kil. 200). Régime : Viande bouillie et graisse.*

RÉGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ EN HCl pour 1000	AMMONIAQUE pour 1000	ACÉTONE	VOLUME
Soupe	7 Novembre	14 ^k 200	1,015	1,095	0,14	0,006	300cm ³
Viande 200.....	10 Novembre	14 ^k 300	1,035	réaction alcaline	0,76	0,009	210cm ³
Graisse 100.....							
Bicarbonate de soude 2 gr.	14 Novembre	13 ^k 900	1,050	alcaline	0,68	0,01	90cm ³
»	15 Novembre	14 ^k 000	1,036	alcaline	0,59	0,009	160cm ³
»	17 Novembre	14 ^k 000	1,045	alcaline	0,85	0,019	80cm ³
»	20 Novembre	14 ^k 100	1,028	alcaline	0,34	0,007	110cm ³
Suppression du bicarbo- nate de soude	22 Novembre	14 ^k 800	1,025	neutre	0,85	0,019	280cm ³
Même régime	25 Novembre	14 ^k 900	1,045	2,19	2,89	0,062	90cm ³
»	1 Décembre	14 ^k 600	1,040	3,28	2,35	0,092	80cm ³
Bicarbonate de soude 2 gr.	4 Décembre	14 ^k 400	1,036	1,46	0,51	0,048	190cm ³
»	6 Décembre	14 ^k 400	1,025	réaction neutre	0,41	0,009	170cm ³

Cette expérience sur un chien jaune, âgé de 2 ans 1/2, du poids de 14 kil. 200, peut être divisée en deux parties. Dans une première, qui se poursuit du 7 au 22 novembre, nous empêchons, malgré le régime, l'acidité de s'élever et l'acétone d'apparaître. Dans une deuxième, nous laissons l'acidité s'élever et l'acétone suit la même relation et varie dans le même sens.

Le chien est soumis au régime de la soupe; le 7 novembre, l'examen des urines donne pour 1000 :

acidité 1.095, ammoniacque 0,14, acétone 0.006. On supprime la soupe, on donne viande bouillie 200, graisse 100. On ajoute à la ration 2 grammes de bicarbonate de soude, la réaction de l'urine devient neutre, l'acétone reste à peu près stationnaire ; le 15 novembre, l'examen des urines donne, la réaction étant alcalique, pour l'ammoniacque 0.59 et 0.009 pour l'acétone ; le 20 novembre, avec la même alimentation, l'urine est toujours alcaline, l'ammoniacque est à 0,34 et l'acétone 0,007. A ce moment, on supprime le bicarbonate de soude, on continue le même régime, les trois facteurs précédents s'élèvent parallèlement. Le 1^{er} décembre, l'acidité est à 3.28, l'ammoniacque à 2.75, l'acétone à 0.092. On redonne du bicarbonate, on reproduit la première partie, les trois corps diminuent simultanément et, le 6 décembre, la réaction de l'urine est neutre. L'ammoniacque a baissé à 0.41, l'acétone 0,009.



A notre gré, dans cette expérience, en faisant varier l'acidité, nous avons fait varier dans le même sens l'acétonurie. A deux reprises, nous avons encore manifestement établi l'influence de l'acidose dans l'acétonurie.

VIII. — *Observation sur un chien de chasse (noir et blanc, âgé de 2 ans). — Régime successivement lard gras, non salé. Viande bouillie et lard. Viande bouillie puis lard gras non salé et inanition.*

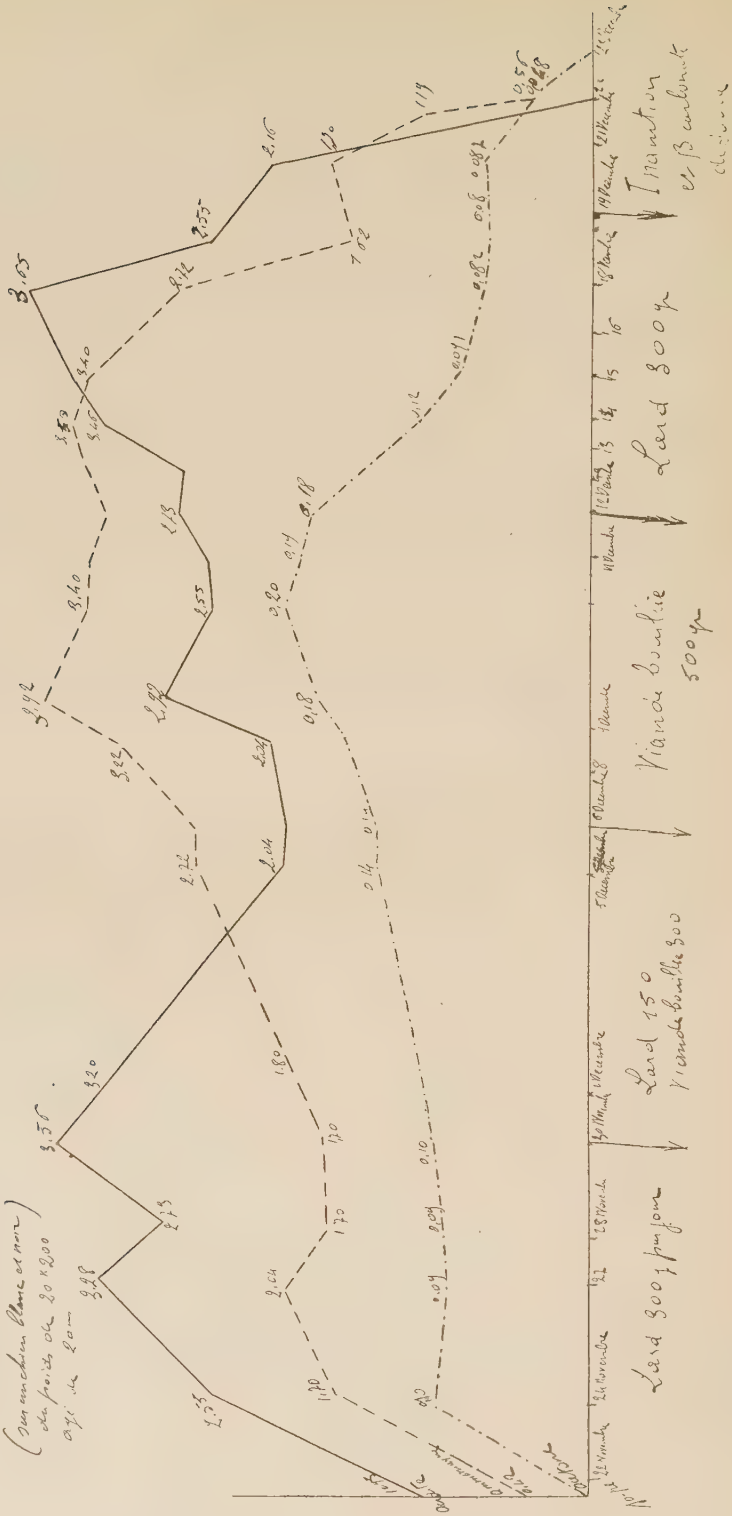
Cette expérience est surtout intéressante par l'action comparée des différents aliments sur l'acidité, l'ammoniaque et l'acétone urinaire. A un chien âgé de 2 ans, du poids de 20 k. 200, nous avons donné successivement de la soupe, du lard gras non salé, un mélange de viande et de lard, de la viande bouillie, puis nous sommes revenus au lard gras non salé, l'animal a ensuite refusé toute nourriture et l'expérience se termine avec le régime de l'inanition.

Le chien a de la soupe comme nourriture; le 22 novembre l'examen de l'urine donne pour 1000, acidité 0,95, ammoniaque 0,42, acétone, 0,006, on supprime la soupe, le chien ingère par jour 300 gr. de lard gras non salé, le 30 novembre, les trois facteurs précédents se sont élevés, l'acidité est montée à 3,56, l'ammoniaque à 1,70, l'acétone 0,09. A ce moment on donne un mélange de viande bouillie 300, lard gras, 150. Le 8 décembre, l'acidité s'est un peu abaissée à 2,37. l'ammoniaque s'est élevé à 3,22,

Gráfico nº VII

Experiencia N. VIII

(Sección plana de un
de puros de 20 x 200
cm. de 2 cm)



l'acétone à 0,16, on supprime le lard, on fait manger par 24 heures, 500 gr. de viande bouillie; le 13 décembre, l'acidité est à 2,73, l'ammoniaque 3,22, l'acétone 0,18. On substitue 300 gr. de lard gras non salé à la viande bouillie; le 18 novembre l'acidité est remontée à 3,65, l'ammoniaque s'est un peu abaissé à 2,72, l'acétone est tombée à 0,087; à ce moment l'animal refuse toute nourriture, le 19 décembre on examine l'urine; l'acité s'est abaissée à 2,55, l'ammoniaque à 1,62, l'acétone se maintient, 0,71, on donne alors 2 gr. de bicarbonate de soude; le 23 décembre la réaction de l'urine est neutre, elle contient 0,56 d'ammoniaque et 0,01 d'acétone.

Dans cette observation l'action des différents aliments sur l'acidité, l'ammoniaque et l'acétone urinaire est manifeste. Sous l'influence de la graisse, l'acidité est très élevée, le régime de la viande la fait diminuer; on peut alors admettre qu'elle est neutralisée en partie par l'ammoniaque qui est alors plus élevée qu'avec la graisse. Quant à l'acétone dans un paragraphe antérieur du chapitre IV, par la même expérience, nous avons montré que la viande favorisait davantage sa production que la graisse. Par l'ingestion de bicarbonate nous avons fait baisser parallèlement les trois facteurs, et ramené le tout à la normale. Dans cette observations ainsi que dans les précédentes les relations de l'acidité, l'ammoniaque et l'acétone urinaire sont évidentes pour démontrer que l'acétonurie ne provient pas de l'alimentation mais de l'acidose qui en découle.

RÉGIME	DATES	POIDS	DENSITÉ	ACIDITÉ en Hca 0/00	AMMONIAQUE par 0/00	URÉE 0/00	ACÉTONE 0/00	VOLUME
Soupe.	22 Nov.	20 ^k 200	1,011	1 095	0.42	»	0.006	750 ^c /m ³
Lard, 300 gr. gras non salé.	24 Nov.	19 ^k 800	1,031	2.55	1.70	»	0.10	400 »
»	27 Nov.	19 ^k 400	1,030	3.28	2.04	53 gr.	0.097	400 »
»	28 Nov.	19 ^k 900	1,021	2.73	1.70	48 »	0.093	320 »
»	30 Nov.	19 ^k 800	1,026	3.56	1.70	43 »	0.093	250 »
Viande bien bouillie 300 gr.	1 ^{er} Déc.	19 ^k 700	1,030	3.20	1.80	59 »	0.10	110 »
Lard 150 gr.	5 Déc.	19 ^k 700	1,035	2.06	2.72	94 »	0.14	230 »
»	6 Déc.	19 ^k 700	1,035	2.06	2.72	94 »	0.14	180 »
Viande bouillie 500 gr.	8 Déc.	19 ^k 700	1,040	2.37	3.22	113 »	0.16	440 »
»	9 Déc.	19 ^k 700	1,046	2.92	3.74	135 »	0.18	300 »
»	11 Déc.	19 ^k 900	1,044	2.55	3.40	118 »	0.20	500 »
»	12 Déc.	20 ^k 400	1,042	2.55	3.40	114 »	0.19	200 »
Lard 300 gr. gras non salé.	13 Déc.	20 ^k 400	1,040	2.73	3.32	105 »	0.18	130 »
»	14 Déc.	20 ^k 400	1,040	2.73	3.40	91 »	0.17	160 »
»	15 Déc.	20 ^k 100	1,037	3.28	3.57	77 »	0.12	170 »
»	16 Déc.	20 ^k 400	1,035	3.46	3.40	69 »	0.091	170 »
»	18 Déc.	20 ^k 000	1,030	3.65	2.72	40 »	0.082	120 »
L'animal ne mange plus.	19 Déc.	20 ^k 000	1,015	2.55	1.62	18 »	0.078	250 »
Bicarbonate 2 gr.	21 Déc.	19 ^k 700	1,016	2.16	1.70	19 »	0.078	160 »
»	22 Déc.	19 ^k 300	1,028	réac. neut.	1.19	27 »	0.048	90 »
»	23 Déc.	19 ^k 200	1,030	réaction alcaline	0.56	22 »	0.01	120 »

Observations et critiques des résultats

Toutes les expériences précédentes établissent d'une façon évidente une relation constante entre l'acidité urinaire et l'acétonurie. Ces deux corps ont

toujours varié parallèlement, à aucun moment nous n'avons pu les séparer dans leurs variations ; si par l'ingestion de bicarbonate de soude on abaisse l'acidité urinaire l'acétonurie subit également une chute et diminue dans le même sens ; laisse-t-on, au contraire sous l'influence d'un régime approprié s'élever l'acidité, en même temps on constate une élévation de l'acétonurie. La production des corps acétonurique n'est donc due ni à la restitution des hydrates de carbone ni à l'alimentation, mais uniquement à l'acidose qui en résulte.

Nous avons provoqué l'acétonurie physiologique soit par l'inanition soit par un régime viande et graisse exempt d'hydrate de carbone. Sous l'influence de ces régimes l'acidité s'est toujours élevée, elle a augmenté davantage sous l'influence de la graisse et l'inanition. Avec la viande l'acidité est moins forte, étant diminuée par l'action anti-acide de l'ammoniaque qui, dans ce régime, est surtout favorisée.

L'ammoniaque s'élève avec l'acidité urinaire, mais d'une façon inégale suivant les régimes. Elle s'accroît moins et ne dépasse pas en chiffre l'acidité dans l'inanition et l'alimentation grasse. Par contre elle est élevée et dépasse en chiffre l'acidité dans l'alimentation où le régime de la viande est maximum.

L'acétone, dans ces divers régimes, apparaît partout où il y a hyperacidité urinaire et hyperammoniurie ; toutefois elle nous paraît plus élevée lorsque la quantité d'ammoniaque est le plus accrue, c'est-à-dire dans les régimes renfermant des matières azotées qui favorisent la formation d'ammoniaque.

L'acétone a toujours suivi l'acidité dans ses variations et nous l'avons faite constamment s'abaisser lorsque, par l'ingestion de bicarbonate de soude, nous avons neutralisé l'acidité urinaire.

En tout ceci, quel que soit le régime, l'acétonurie apparaît constamment avec l'hyperacidité urinaire. A volonté, on a fait varier la quantité des corps acétoniques, suivant que l'on administre à l'organisme des aliments dont le dédoublement produit des substances acides ou que l'on y ajoute du bicarbonate de soude pour les neutraliser et favoriser leurs oxydations. L'acétonurie étant bien sous la dépendance de l'acidité urinaire, on peut donc en conclure que l'acétone n'est due ni à la suppression des hydrates de carbone, ni à l'alimentation, mais à l'acidose organique et à l'hyperacidité urinaire qui est la résultante de cet état de la nutrition.

CONCLUSIONS

Nous avons constaté chez les chiens normaux que :

I. L'acidité et l'ammoniaque urinaires sont sous la dépendance de l'alimentation.

II. Les albuminoïdes et les graisses sont les aliments générateurs de corps acétoniques. La viande a un pouvoir cétogène plus grand que le saindoux.

III. Il existe une relation entre l'hyperacidité urinaire et l'acétonurie :

1^o L'acétonurie n'apparaît pas chez un chien soumis à l'inanition ou à une alimentation exclusivement carnée et grasse si on a le soin d'éviter l'acidose qui a pour témoin l'élévation de l'acidité urinaire par l'ingestion de bicarbonate de soude.

2^o L'administration de ce même sel à des chiens

inaniétés ou privés d'hydrates de carbone, entraîne toujours une diminution de l'acétonurie en même temps qu'elle abaisse l'acidité urinaire.

IV. L'acétonurie physiologique consécutive à l'inanition ou à une alimentation carnée grasse, exempte d'hydrates de carbone n'est due ni à la restriction des hydrocarbonés, ni à l'exagération des albumines et des graisses consommées, mais à une diminution de l'alcalinité des humeurs et des tissus.

Le Président de la Thèse,

MOREL.

Vu :

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 8 janvier 1912.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- E. BARRAL. — Précis d'analyse biologique, pathologique et clinique (Bulletin, Paris 1909). — Sur le dosage de l'acidité urinaire (Assoc. française pour l'avancement des sciences. Lyon, 1906).
- BAER et BLUM. — *Archiv für exp. Pathol. und Pharmak.*, t. LV, p. 89 et LVI, p. 92, 1909.
- BAUMAN. — *Pflügers arch.*, t. XII, p. 169, 1879 et t. XIII, p. 285, 1876.
- BERTHELOT. — Sur l'absorption de l'oxygène libre par l'urine normale, de l'acidité de l'urine (CR. CXXXI, p. 14, 1^{er} octobre 1900).
- BØDEKER. — *Zeitschrift für rat med.* t. VII, p. 138, 1859.
- BORCHARDT et F. LAUGE. Hofmeister Beiträge, t. IX, janvier 1906, pp. 116-133. — Ueber den Einfluss der aminsäuren auf die aceton körper ausscheidung.
- BOUCHARDAT *Annales (thérapeutiques)*, 1842, p. 1290.
- CAPRANICA. — Sulla determinazione dell' acidità totale nelle urina (Memoria letta cella R. Académica di medicina (23 avril 1894).
- P. CAZENEUVE. — Revue critique sur les phosphates de l'urine (Revue mensuelle de médecine et chirurgie, 1879, p. 338 et 518.

- DAKIN. — *Journal of Biological chemistry*, t. IV, 1908, pp. 77-89. — The oxydation of butyric acid by means of hydrogen peroxyde with formation of acétone and othes products. — *Ibid.*, t. VI-1908. The oxydation of leucine α aminoisovaleric acid and α aminonvaleric acid with hydrogen peroxyde. — HOFFMEISTER BEITRÄGE. Bemerkungen zur der Mittheilung von Friedman.
- G. DENIGÉS. — Contribution à l'étude de l'acidité de l'urine physiologique (Thèse Bordeaux 1884).
- EMBDEN. — Ueber der verhalten der optischisoneren Leucine inder Leber (Hoffmeister Beiträge, tome XI-1908, page 348-355).
- EMBDEN et ALMAGIA. — Hoffmeister Band, VI, Hef, 1, 2, juillet, page 59-62. — Ueber der auftreten einer flüchtigen iodolodoform bildenden.
- EMBDEN. — Substanz bei den Durchblutung der Leber; *ibid*, Band. VIII, 1906.
- EMBDEN et KALBERLACH. — Salomon et Schmidt, *ibid*, p. 121, 155. Ueber acéton-bildung in der Leber.
- FRIEDMAN. — Zer Kenntniss des Abbaues der Karbonsauren in Thierkörper, Hoffmeister Beiträge 1905, mémoire IX, X, XI, XII, XIII.
- GEELDMUYDEN. — Zeit'schrift für Physiologie und. Chimie, t. XXIII, p. 459, (1897).
- GUSSNER et FORSSNER. — Influence de la graisse alimentaire sur l'excrétion de corps acétoniques. — *Skandinavisch Archiv. pathol. biolog.* 1909, XXII, p. 349-392.
- L. HUGOUENENCQ. — *Revue médecine*, p., 301, 1887. *Précis chimie, physiologie et pathologie*, 1903.
- L. HUGOUENENCQ et A. MOREL. — Congrès de médecine, Lyon 1911.
- JOULIE. — Acidité urinaire et urologie pratique (*Bulletin de thérapeutique générale*, mars-août 1900).
- KNOOP. — Hoffmeister Beiträge, t. VI, p. 150-162, 1905. Der abba aromatisch Pettsäuren im Thiekörper; *ibid*, p. 111-14; Band XI, oxydation von Pettsäuren.

- LAMBLING. — L'acétonurie à l'état normal et chez les diabétiques (*Archiv. des maladies de l'appareil digestif*). *Précis Biochimie*, 1910.
- M. LABBÉ. — Congrès Médecine, Lyon, 1911.
- M. LABBÉ et VIOLLE. — C-R-A-S, 1911, 30 juin 1911, 272, *Presse Médicale*, 8 avril, 1911, p. 28.
- R. LÉPINE. — Le diabète et son traitement, 1899, Congrès de Médecine, Lyon, 1911. — Le diabète non compliqué.
- LEPINOIS. — Contribution à l'étude de l'acidité urinaire (*Journal Pharmacie et Chimie*, 1895).
- MAGNUS-LEVY. Das coma diabeticum und Seine Behandlung, Berlin, 1909. — Die Acetonkorper (Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheil kunde Band 1).
- MAIGNON. — Rôle des graisses dans la glycogénie, traitement du diabète (*Journal Physiologie et Pathologie générale*), septembre, 1908. — Traitement du diabète par les corps gras, (comm. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1908 *Lyon Médical*, 16 août, p. 249.)
- MALY. — Ueber die Aenderung der reaction durch diffusion und die diadurch erklärung der Vorganges der secretions Von saurens harn aus alkalischen blute (*Wien medizín Wochenschrift* 1876 et *Berichte der deutschen chimischen gesellschaft*, 1876).
- MAIGNON et L. MORAND. — Relations entre l'hypéacidité urinaire et l'acétonurie chez les sujets sains soumis à l'inanition ou à une alimentation privée d'hydrate de carbone (C. R. société de Biologie, Paris, séance du 16 décembre 1911, t. XXC, p. 639). — Etude comparative du pouvoir cetogène de la viande et de la graisse chez le chien (C. R. Société de Biologie, Paris, séance du 23 décembre 1911, t. X X I p. 705).
- NAUVYN. — Der Diabetes mellitus, 2^e édition.
- OTTO NEUBAUER. — *Deutsch Archiv für Klinich Medizín*, 1909, Ueber der alben den amino sauren in gesunden und Kranken organismus.

PETTERS. — Ueber aceton bildung in thierschen organismus
Prager Vierteljahereschrift, 857, LX.

POUCHET. — Contribution à l'étude des matières extrac-
tives de l'urine. (Thèse Paris, 1880, p. 10 et 38).

REPITON. — Contribution à l'étude de la fonction acide des
liquides de l'organisme. (Thèse sciences, Lyon 1910).

RONCHÈSE. — Société de Pharmacie. Mai 1907.

SAMUELY. — Die acidose. *Naturwissenschaftliches Mede-
zinisches Archiv.*, Band 11, Heft 11, 1909, p. 303.

G. SATTA. — Studien über die Bedingungen der aceton-
bildung. Thier Körper (Beiträge zur chemischen Physio
und Pathol, 1904, VI, p. 1-26).

SCHAEFFER. — *Archiv. médecine expérimentale et d'anatomie
physiologique*, juillet 1910.

VALLERIX. — Régime des corps gras dans le traitement du
diabète. (Lyon, Thèse médecine 1911).

VIOLLE. — Thèse Médecine, Paris 1911.

WOLKOW et BAUMAN. — *Zeitsch für physio chemis.* (t. XV,
p. 228-286).

YVON. — Manuel clinique de l'analyse des urines, Paris 1910.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE I. -- ACIDITÉ URINAIRE.....	13
Production des acides minéraux.	13
Production des acides organiques.....	14
Les bases de l'urine.....	16
L'acidité urinaire normale est surtout due aux	
acides minéraux.....	17
Dosage de l'acidité urinaire.....	18
Acidité apparente.....	18
Acidité absolue.....	20
CHAPITRE II. — AMMONIAQUE URINAIRE.....	23
Dosage de l'ammoniaque urinaire.....	24
CHAPITRE III. — ACÉTONE ET CORPS ACÉTONIQUES. ..	27
Dosage de l'acétone.....	29
CHAPITRE IV. — ORIGINE CHIMIQUE DE L'ACÉTONE.....	31
Origine hydrocarbonée de l'acétone.....	31
Origine protéique de l'acétone.	32

	Pages
Origine grasse de l'acétone.....	37
Double origine protéique et grasse de l'acétone....	39
Pouvoir cétogène comparé de la graisse et de la viande.....	40
CHAPITRE V. — CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES ON OBSERVE L'ACÉTONURIE.....	43
CHAPITRE VI. — CAUSES ET MÉCANISME DE L'ACÉTONURIE	47
Rôle de l'acidose organique.....	49
CHAPITRE VII. — EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES.....	53
Inanition.....	54
Observations I et II.....	57
Observation III.....	60
Observation IV.....	61
Régimes carnés et gras.....	62
Observation V.....	63
Observation VI.....	65
Observation VII.....	67
Observation VIII.....	69
Observations et critiques des résultats.....	72
CONCLUSIONS.....	75
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	77

